















---

# Предисловие

---

Студентам первых курсов университета не составляет труда найти учебник по органической химии. На полках университетского книжного магазина обычно стоит полдюжины толстых книг с названием «Органическая химия», в каждой из которых значительно больше 1 000 страниц. Но при более близком знакомстве с ними быстро возникает чувство разочарования. Почти все они без исключения написаны в соответствии с весьма жесткими требованиями традиционных программ общего курса органической химии, который читается на втором году в американских университетах. Эти требования оставляют авторам очень мало возможностей для обновления изложения предмета на основе новых идей.

Нам хотелось написать книгу, структура которой больше отражала бы развитие идей, чем последовательное изложение фактов. Мы уверены в том, что для студентов наиболее полезна такая книга, которая ведет их от знакомых концепций к незнакомым, помогая не только *познакомиться* с ними, но и *понять эти концепции*, понять, *как* они работают. Примерами для нас были лучшие современные университетские программы по химии, которые строятся по этому принципу. Кроме того, именно так развивается и сама наука. Мы знали, что если это нам удастся, то с самого начала мы сможем установить связи науки, о которой мы рассказываем в книге, с двумя самыми важными составляющими сегодняшней химии – с химией, которая обуславливает саму жизнь, и с химией, которой занимаются химики, решающие реальные проблемы в лабораториях.

Мы задались идеей использовать подход, который был бы привлекателен для сегодняшнего студента. Но это потребовало коренного разрыва с некоторыми давно установившимися традициями в написании учебников. Наилучший способ понять, как работает какое-нибудь устройство, – разобрать его и снова собрать. Поэтому мы начали со способов и средств для создания химических идей. Химики представляют химию в терминах структурных формул, поэтому первая химическая глава в этой книге (гл. 2) не о химической связи и не об алканах, а о том, как правильно изображать структуры, т. е. о правописании в химии. Мы хотим убедить студентов, что структуры, которые они рисуют, действительно реальны, поэтому в гл. 3 мы вводим спектроскопию, которая является нашим средством связи с миром молекул. Ведь именно с ее помощью можно показать, что химические факты, описанные в книге, действительно существуют.

Все химики-практики, чтобы не быть раздавленными необъятностью органической химии, формируют и упорядочивают ее материал с помощью изогнутых стрелок. Без изогнутых стрелок химия представляет сплошной хаос, без них изучать ее невозможно. Изогнутые стрелки, которые объединяют химию, необходимы и при решении задач. Они позволяют изложить известные химические факты на основе механизмов и предсказать на этой основе неизвестные. Умению пользоваться изогнутыми стрелками при написании механизмов посвящена большая часть гл. 5, и далее во всей книге мы постоянно подчеркиваем, что это самый важный инструмент химика вне стен лаборатории.

Изогнутые стрелки работают, потому что протекание химических реакций определяется орбитальным контролем. Поэтому мы вводим понятие об орбиталях в гл. 4, чтобы объяснить реальность структур, которые

нам демонстрирует спектроскопия, и как способ объяснения реальности тех механизмов, которые мы описываем с помощью изогнутых стрелок. Упорядочивая с помощью изогнутых стрелок химические факты в соответствии с механизмами реакций, мы получаем возможность обсудить с точки зрения механизма или в терминах орбиталей сначала простые реакции (например, присоединение к  $C=O$ ), а затем и более сложные, такие как  $S_N1$  и  $S_N2$ . Сложность придет в свое время. Мы умышленно избегаем детального обсуждения механизмов малоизвестных и не слишком важных реакций. Мы исключили из рассмотрения и модификации реакций, которые укладываются в логику механизмов основных процессов как их простые стадии. Некоторые из таких реакций используются в задачах в конце каждой из глав. Мы также старались не использовать старые принципы и правила, такие как принцип Ле Шателье, правила Марковникова и Зайцева, принцип наименьшего движения и им подобные, для объяснения тех фактов, которые лучше объясняются в фундаментальных терминах термодинамики и концепций механизмов.

Мы, все четыре автора, достигли общего согласия, как изложить материал органической химии в форме понятной, удобной для изучения, интересной и увлекательной. Но, как и в любом коллективе, единодушие в деталях между нами существует не всегда. Мы излагаем химию как предмет, суть которого – истина и доказанные факты, но который приукрашен мнениями и предположениями, под которыми подпишется не каждый химик. Мы стремимся избегать догм, одобряем трезвое сопоставление доказательств и при случае предоставляем самому читателю возможность делать собственные выводы.

Мы работали порознь над разными главами в течение четырех лет, встречаясь три-четыре раза ежегодно, чтобы обсудить и критически оценить работу друг друга. Некоторые главы существенно были переработаны вторым автором, а тщательное редактирование второго или третьего автора позволяло устранить слишком сильное различие стиля, перекрывание или пропуски материала. Ценные замечания сделали также некоторые другие эксперты. Мы полагаем, что главы, которые вы сейчас читаете, объединяет единство подхода к изложению, хотя они и сохранили часть авторской индивидуальности.

Движущей силой процесса медленного, но неуклонного доведения каждой главы до ее завершения, был редактор Майкл Роджерс. Без его настойчивой, но деликатной поддержки мы бы потеряли всякую надежду когда-нибудь увидеть книгу завершенной задолго до ее последней 53-й главы. Наши близкие и друзья смирились с тем, что в любое время – ранним утром, поздней ночью и в потерянные выходные дни – мы сидели за компьютерами или с кучами гранок. Сотрудники исследовательских групп, где мы работали, терпели наше отсутствие и занятость. Мы ценим это и благодарны им всем.

Наука важна не только для ученых, но и для общества. Мы стремились написать книгу по принципу – «одна нога в границах известного, но вторая – уже за ними»<sup>1)</sup>. Такая книга должна представлять научный интерес для читателей, которым советуем придерживаться в работе тех же принципов.

Джонатан П. Клейден	(Манчестер)
Ник Гривс	(Ливерпуль)
Стюарт Уоррен	(Кембридж)
Питер Д. Уозерс	(Кембридж)

<sup>1)</sup>McEvedy, C. *The Penguin Atlas of Ancient History*, Penguin Books 1967.

# Что такое органическая химия?

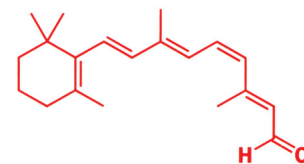
## Органическая химия и человек

Дорогой читатель! В действительности вы уже очень опытный химик-органик. Ведь когда вы читаете эти слова, ваши глаза используют органическое соединение (ретиналь), чтобы трансформировать видимый свет в нервные импульсы. Когда вы поднимаете эту книгу, ваши мускулы расходуют в химической реакции сахар, получая за счет этого необходимую энергию. Когда вы думаете, промежутки между клетками вашего мозга соединяются простыми органическими молекулами (нейромедиаторными аминами), что обеспечивает прохождение нервных импульсов через мозг. И все эти химические реакции идут в вашем организме, хотя вы о них и не думаете. Вы еще не понимаете, как они протекают в вашем мозге и в вашем теле. Но не только вы, даже самые выдающиеся химики-органики еще не знают деталей того, как идут химические процессы в теле и мозге человека.

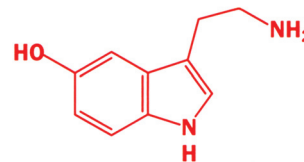
Мы, авторы книги, этого тоже не знаем. Но мы собираемся показать вам в этой книге, какие огромные успехи были достигнуты органической химией со времени ее зарождения как отдельной дисциплины в начале XIX в. Начав с неуверенных попыток понять химию живого, органическая химия превратилась в надежную основу промышленности, производящей пищу, одежду и лекарства для миллионов людей во всем мире, которые даже и не подозревают, что всем этим они обязаны органической химии. Химики объединяются с физиками и математиками, чтобы понять, как ведут себя молекулы. Вместе с биологами они пытаются выяснить роль молекул в жизненных процессах. Эти исследования развиваются особенно активно с начала XXI в., но они все еще далеки от завершения. Органическая химия – вовсе не огромный мертвый скелет. Мы хотим помочь вам понять, какие сложные и противоречивые задачи стоят перед этой юной наукой, еще не достигшей возраста зрелости.

Подобно другим наукам, химия занимает свое особое место в наших представлениях о мире. Это наука о молекулах. Но органическая химия – это и нечто большее. Она в буквальном смысле слова создает сама себя в процессе своего развития. Молекулы, которые встречаются в живой природе, необходимо изучать, потому что они интересны сами по себе и поскольку без них наша жизнь невозможна. Однако органическая химия, изучая жизненные процессы, создает новые молекулы, которые в природе не существуют. При исследовании таких молекул химики накапливают знания, которые нельзя получить, изучая вещества, выделенные из живых организмов.

Именно таким путем были созданы новые материалы – пластмассы, красители для одежды, новые лекарственные препараты и душистые вещества. Некоторые думают, что подобная деятельность противоестественна, что полученные продукты опасны или вредны для здоровья. Но полученные искусственно синтезированные молекулы построены из молекул, которые существуют в природе, с помощью мастерства и интеллекта. Птицы строят гнезда, человек – дома. Что в этом неестественного? С точки зрения химика-органика это разделение бессмысленно. Существуют вещества ядовитые и съедобные, вещества стабильные и реакционноспособные, но все они подчиняются общим химическим законам, согласно которым химические



11-цис-ретиаль поглощает свет, когда мы смотрим



серотонин – нейромедиатор человека

► В этой главе вы встретитесь со структурами органических соединений. Без них это обсуждение было бы весьма глупым занятием. Если вы не понимаете приведенных формул, не расстраивайтесь. Объяснение скоро будет дано.

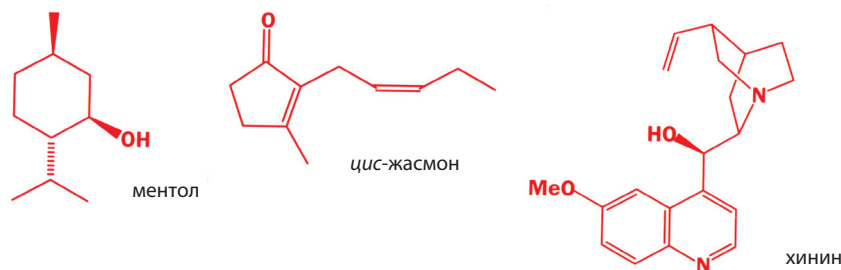
■ В гл. 49–51 (т. 3) вы сможете познакомиться с удивительной химией живого, о которой мы знаем благодаря современным совместным исследованиям химиков и биологов.

процессы протекают как в организме человека, так и в колбах и реакторах. Новые вещества рождаются из наших идей благодаря мастерству наших рук. Не будем вставать в позу судьи – ревнителя морали, но попытаемся понять мир вокруг нас как можно лучше и использовать наши знания максимально эффективно. Давайте и займемся этим вместе.

## Органические соединения

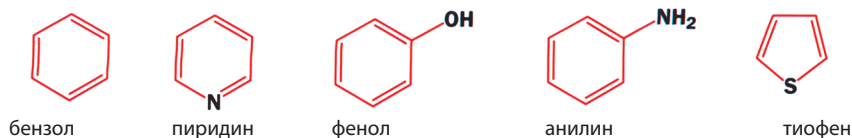
Органическая химия начиналась как наука о веществах, растительного и животного происхождения в то время, когда считалось, что химические процессы, происходящие в организме, принципиально отличаются от процессов в лабораторной колбе. Потом она превратилась в химию соединений углерода, в первую очередь тех, которые получали из каменного угля. Сейчас и те, и другие вещества составляют предмет ее изучения. Органическая химия – это химия соединений углерода, выделенных как из живых организмов, так и из любых других источников и содержащих помимо углерода другие элементы.

Сегодня мы имеем дело с органическими соединениями, выделенными из живых организмов и из ископаемых остатков, образовавшихся за миллионы лет из погибших организмов. Первыми из природных источников были выделены душистые вещества, которые получали из растений перегонкой, и алкалоиды, которые экстрагировали из измельченных растений кислотами. Ментол – самое известное душистое вещество, выделяемое из эфирного масла перечной мяты; а *цис*-жасмон получают перегонкой из цветов жасмина и используют при изготовлении духов.



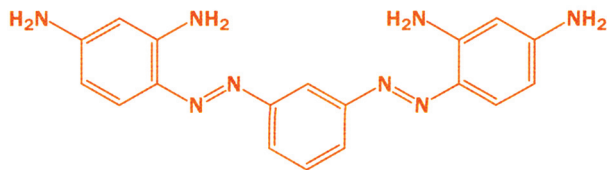
Уже в XVI в. был известен алкалоид хинин, который экстрагировали из коры хинного дерева, произрастающего в Южной Америке. Его использовали для лечения разных видов лихорадки, особенно малярии. Иезуиты успешно применяли хинин для лечения (в старых рецептурах он так и называется – «иезуитская кора»), хотя, конечно, не знали его структуры.

Основным источником органических веществ в XIX в. стал каменный уголь. Перегонка каменного угля давала не только газ для освещения и обогрева зданий (угольный газ содержит в основном водород и монооксид углерода), но также коричневую смолу, богатую ароматическими соединениями – бензолом, пиридином, фенолом, анилином и тиофеном.





Фенол использовался Листером в хирургии как антисептик, а анилин стал основой для производства красителей. Именно с этого начался поиск новых органических соединений, синтезированных химиками, а не природой. Один из красителей, полученных в то время, используется до сих пор. Это коричневый Бисмарка. Из его названия ясно, что значительная часть ранних исследований в этой области была проведена в Германии.



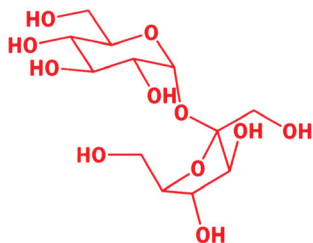
коричневый Бисмарка Y

В XX в. нефть потеснила уголь и стала основным источником органических соединений. Теперь простые углеводороды метан ( $\text{CH}_4$ , «природный газ») и пропан ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ , «тепловой газ») стали использовать как топливо. Одновременно химики начали изучать вещества, получаемые из новых источников – из грибов, кораллов, бактерий и т. д. В результате параллельно развивались две разных отрасли химической промышленности – промышленность «тяжелого» и «тонкого» органического синтеза. Промышленность тяжелого органического синтеза – это многотоннажное производство химических продуктов, таких как краски, полимеры и т. п. Продукция тонкого химического синтеза (лекарства, парфюмерия, косметика и т. п.) производится в относительно небольших количествах, но эти производства намного более прибыльны.

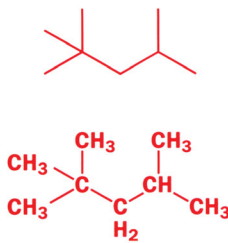
Ко времени написания данной книги было известно примерно 16 миллионов органических соединений. Сколько же вообще соединений может существовать? Предела их числу нет, поскольку он определяется только общим числом атомов во Вселенной. Представьте себе, что вы синтезировали самый большой углеводород, из числа известных к настоящему времени. Но как только вы увеличите число атомов углерода еще на один, вы получите новый углеводород. Этот процесс может продолжаться *до бесконечности* для любого типа соединений.

Однако длинный список из миллионов этих соединений включает не только линейные углеводороды. В него входят самые разные по строению молекулы с удивительно разнообразными свойствами. Ниже в данной главе мы приведем несколько примеров.

Каковы же их свойства? Среди них встречаются кристаллические твердые вещества, подвижные или летучие жидкости, газы, масла, воски, пластики, эластомеры и т. д. В качестве примеров мы выбрали обычный сахар – дешевое природное соединение, выделяемое из растений в виде твердых белых кристаллов, и бензин – смесь бесцветных летучих горючих углеводородов. Типичный углеводород – изооктан, от названия которого происходит термин «октановое число бензинов».



сахароза – обыкновенный сахар  
выделяется из сахарного тростника или сахарной свеклы  
белое кристаллическое вещество



изооктан (2,2,4-триметилпентан)  
основной компонент бензина  
летучая горючая жидкость

■ Вы можете прочитать о полимерах и пластмассах в гл. 52 (т. 3), а сведения о продуктах тонкого химического синтеза вы найдете везде в этой книге.



$n$  – огромное число, длина  
молекулы –  $n + 2$  атома  
углерода



$n$  – огромное число, длина  
молекулы –  $n + 3$  атома  
углерода

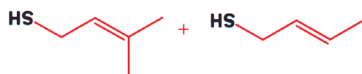
Органические соединения не обязательно бесцветны. Среди них можно найти соединения, окрашенные во все цвета радуги, не говоря уж о черном и коричневом цвете. В приведенную ниже таблицу мы специально не включили синтетические органические красители и выбрали соединения с максимально различающейся структурой

Таблица 1.1

Цвет	Описание	Соединение	Структура
красный	темно-красные гексагональные пластинки	3-метокси-2Н-бензоцикло-гептатриен-2-он	
оранжевый	янтарные иглы	2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензо-хинон (DDQ)	
желтый	желтый ядовитый взрывчатый газ	дiazометан	
зеленый	зеленые призмы с синестальным блеском	9-нитрозоюлолидин	
синий	темно-синяя жидкость с едким запахом	азулен	
фиолетовый	темно-синий газ, конденсирующийся в фиолетовое твердое вещество	нитрозотрифторметан	

Цвет – это не единственная характеристика соединений. Они также часто обладают запахом, по которому их можно обнаружить. Некоторые органические соединения имеют очень неприятный запах. Например, запах скунса обусловлен смесью двух тиолов – органических производных серы, содержащих группу SH.

Струя, выбрасываемая скунсом, содержит:



Но самым неприятным запахом был, вероятно, запах, приведший к эвакуации г. Фрайбурга в 1889 г. Попытка синтезировать тиацетон крекингом его тримера, тритиацетона, привела к появлению «отвратительного запаха, который быстро распространился по большей части города, вызвав обмороки, рвоту и паническое бегство. Дальнейшая работа в лаборатории была прекращена».

Сотрудники исследовательского центра фирмы Esso на юге Оксфорда повторили безрассудную попытку провести крекинг тримера тиаоацетона в 1967 г. Послушаем их рассказ: «Недавно мы столкнулись с запахом, отвратительнее которого еще не встречали. В начале экспериментов из колбы с остатками реакционной смеси выбило пробку. И хотя она тут же была вставлена на место, коллеги, работавшие в здании, расположенном на расстоянии почти 200 м, немедленно начали жаловаться на тошноту. Когда двое химиков, изучавших крекинг очень малых количеств тримера тиаоацетона, зашли в ресторан, их встретили недовольные взгляды окружающих и они почувствовали настоящее унижение, когда официантка стала разбрызгивать вокруг них дезодорант. Неожиданно оказалось, что при разбавлении запах только усиливается. Поэтому химики, работавшие в самой лаборатории, не чувствовали непереносимой вони и искренне отрицали свою вину, поскольку они работали в герметично закрытой системе. Но они сами убедились в том, что виноваты, когда вместе с другими наблюдателями их разместили в разных местах вокруг здания лаборатории на расстоянии ~400 м, а затем одну каплю *гем*-ацетондитиола или маточника, оставшегося после кристаллизации грязного тримера тиаоацетона, поместили на часовом стекле в вытяжной шкаф. Через несколько секунд с подветренной стороны наблюдатели почувствовали тот же отвратительный запах».

Возможно, что ужасный запах принадлежит либо 2,2-пропандитиолу, который мы выше назвали *гем*-ацетондитиолом, либо – 4-метил-4-сульфанилпентан-2-ону. Вряд ли найдется храбрец, кто решится точно узнать, какое из этих двух веществ обладает столь отвратительным запахом.

Вещества с отвратительным запахом все же находят применение. Так, природный газ, подаваемый в жилые дома, содержит небольшое количество специально добавленных соединений серы, таких как *трет*-бутантиол ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSH}$ ). Когда мы говорим «небольшое», мы имеем в виду очень малые количества, так как человек способен почувствовать присутствие одной части этого вещества в 50 млрд частей природного газа.

Другие соединения имеют приятные запахи. Чтобы вернуть доброе имя соединениям серы, мы должны упомянуть здесь о трюфелях. Свиньи могут учуять их на глубине 1 м под землей. А запах и вкус трюфелей столь восхитительны, что их ценят дороже золота. Дамасценоны придают аромат розам. Но, понюхав каплю дамасценона, вы будете разочарованы, поскольку почувствуете запах, похожий на запах камфоры или скипидара. Однако на следующее утро и вы, и одежда, в которой вы были, будете распространять вокруг сильный аромат роз. Подобно запаху соединений, образующихся из тиаоацетона, запах дамасценона усиливается при разбавлении.

Не только люди ощущают запахи. Мы можем найти свою вторую половину с помощью глаз (хотя и запах частично играет свою роль), но насекомые не способны на это. Они слишком малы в переполненном разными существами мире и находят другого представителя того же вида, но противоположного пола по запаху. Большинство насекомых выделяет летучие вещества, привлекающие особей противоположного пола даже в неизмеримо малых концентрациях. Только 1,5 мг серрикорнина, полового феромона малого табачного жука, удалось выделить из 65 000 самок – так мало его в каждой особи. Однако даже неуловимо слабый запах этого феромона заставляет самцов собираться вокруг самки и пытаться провести спаривание.

Половой феромон японского жука, также выделяемый самками, был синтезирован химиками. Всего 5 мкг (микрограммов, не миллиграммов!)



триацетон: Фрайбург был эвакуирован из-за запаха, появившегося при перегонке этого соединения

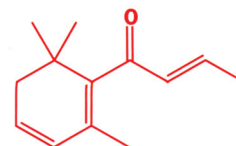


Два претендента на обладание самым отвратительным запахом в мире

Определить победителя в этом соревновании не хочет никто!

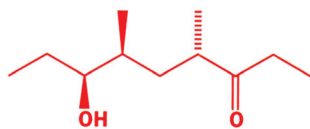


божественный запах черного трюфеля обусловлен этим соединением



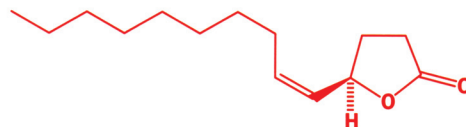
дамасценон придает аромат розам

этого соединения сильнее привлекали самцов, чем четыре готовые к спариванию самки.



серрикормин

половой феромон малого табачного жука  
*Lasioderma sericorne*



джапонилур

половой феромон японского жука *Popilia japonica*



этот зеркальный  
изомер привле-  
кает самцов

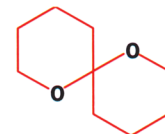
этот зеркальный  
изомер привле-  
кает самок

Феромон непарного шелкопряда, диспарлур, был выделен из насекомых и идентифицирован в количестве нескольких микрограммов. Десять микрограммов этого вещества были получены синтетически. Всего  $2 \cdot 10^{-12}$  г его оказалось достаточно для привлечения самцов шелкопряда при полевых испытаниях. Все три упомянутых нами феромона производятся и имеются в продаже для борьбы с этими сельскохозяйственными вредителями.



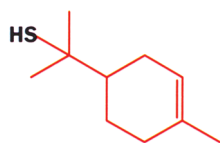
диспарлур

половой феромон непарного шелкопряда  
*Porthesia dispar*



олеан

половой феромон оливковой мухи  
*Bactrocera oleae*

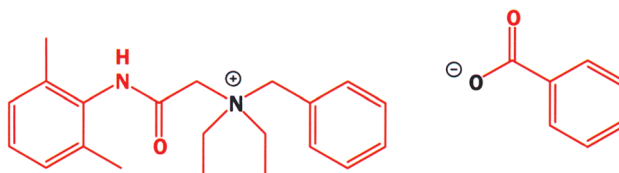


вещество, придающее грейпфруту  
его аромат

Не следует думать, что феромоны выделяют только самки. Например, и самки, и самцы оливковой мухи производят феромоны, для привлечения особей противоположного пола. Весьма примечательно, что один зеркальный изомер молекулы привлекает самцов, а другой – самок!

А как насчет вкуса? Возьмем грейпфруты. Их основной аромат обусловлен еще одним серосодержащим соединением, которое человек способен почувствовать в количестве  $2 \cdot 10^{-5}$  частей на миллиард. Это невообразимо малое количество соответствует  $10^{-4}$  мг на тонну или капле, но не в ведре воды, а в достаточно большом озере. Можно только предполагать, почему эволюция сделала нас столь ненормально чувствительными к грейпфруту.

Из веществ с неприятным вкусом упомянем специальные соединения, придающие горечь. Их добавляют в опасные для здоровья составы, используемые в домашнем хозяйстве. Например, такое вещество добавляют в очиститель для туалета, чтобы маленькие дети не брали его в рот, если вдруг он попадет к ним в руки. Заметим, что это сложное органическое соединение является солью – оно содержит положительно заряженный атом азота и отрицательно заряженный атом кислорода, что делает его растворимым в воде.



битрекс (денатоний бензоат)

бензоат бензидиэтил[(2,6-ксилилкарбамоил)метил]аммония

Некоторые органические соединения оказывают на человека весьма странное влияние. Так, разные наркотики, например кокаин, а также спирт создают у человека на короткое время иллюзию счастья. Но они опасны! Передозировка алкоголя вызывает весьма болезненные ощущения, а незначительное количество кокаина может сделать вас неизлечимым наркоманом на всю жизнь.

Но не будем забывать и о других живых существах. Так, кошки, по-видимому, способны спать в любое время. Недавно из спинномозговой жидкости кошек было выделено соединение, которое быстро повергает в сон не только их, а также крыс и даже людей. Это удивительно простое соединение.



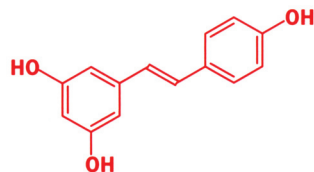
производное жирной кислоты, обладающее снотворным действием  
цис-9,10-октадеценоиламид

И это вещество, и диспарлур представляют собой производные жирных кислот. Свойства этих кислот сейчас очень интересуют многих людей, имеющих проблемы с избыточным весом. Жиры в нашей диете – популярная тема для обсуждения. Как о полезных, так и о вредных свойствах насыщенных, ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот постоянно говорят и пишут в средствах массовой информации. Все это – тоже органическая химия. Совсем недавно, например, было установлено, что содержащаяся в молочных продуктах сопряженная непредельная кислота CLA (изомер линолевой кислоты) обладает противораковым действием.



CLA («сопряженная линолевая кислота»)  
цис-9-транс-11-сопряженная линолевая кислота  
противораковый агент, содержащийся в пище

Другое модное вещество – ресвератрол, содержащийся в красном вине. Вероятно, именно оно обуславливает положительный эффект красного вина в предотвращении болезней сердца. Это органическое соединение совсем иного строения, содержащее два бензольных кольца. Вы можете прочитать о нем в гл. 51.

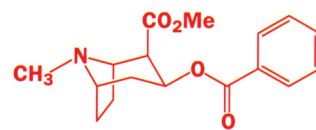


ресвератрол из кожицы ягод винограда  
Действительно ли это вещество, содержащееся в красном вине, помогает предотвращать болезни сердца?

Необходимым компонентом нашей пищи является витамин С, именно поэтому он и назван витамином. При недостаточном его содержании в пище, развивается цинга – болезнь мягких тканей, прежде всего поражающая рот. От нее страдали моряки во время дальних плаваний, например на

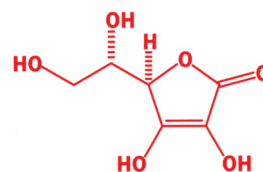


спирт  
(этанол)



кокаин  
алкалоид, обладающий наркотическим действием

► Витамин С (аскорбиновая кислота) жизненно необходим приматам, морским свинкам и летучим мышам. Остальные млекопитающие сами могут его синтезировать.



витамин С (аскорбиновая кислота)



каравеллах Колумба. Кроме того, витамин С является универсальным антиоксидантом. Он связывает свободные радикалы и таким образом защищает нас от онкологических заболеваний. Некоторые считают, что очень большие дозы витамина С защищают и от простуды, но это еще не доказано.

## Органическая химия и промышленность

Витамин С производится в огромных количествах швейцарской компанией Roche. Множество химических компаний во всем мире производит органические соединения в количествах от нескольких килограммов до тысяч тонн ежегодно. Это хорошая новость для студентов, изучающих органическую химию. Для них всегда имеется много рабочих мест, и уже сформировался международный рынок рабочей силы в этой области. Объем некоторых органических производств почти неправдоподобен. Так, нефтехимическая промышленность перерабатывает (а мы используем ее продукты) свыше 10 млн л сырой нефти каждый день. Большая часть нефтепродуктов сейчас используется как топливо для транспорта (в виде бензина или дизельного топлива), но некоторая часть очищается или превращается в органические соединения для нужд других химических производств. В этом секторе доминируют транснациональные корпорации, такие как Esso (Exxon) и Shell, в каждой из которых трудятся тысячи рабочих.

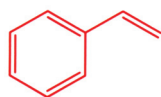
Некоторые простые соединения производятся как из нефти, так и из растений. Этанол, исходное вещество для промышленного синтеза многих других веществ, в основном производится каталитической гидратацией этилена, получаемого из нефти. Но этанол также используется как топливо, в частности в Бразилии. Там его получают ферментацией отходов от производства сахара из сахарного тростника. В результате использования отходов удастся уменьшить импорт нефти и улучшить качество воздуха в огромных бразильских городах Рио-де-Жанейро и Сан-Паулу.

Значительная часть продуктов нефтехимической промышленности используется как мономеры (стирол, акрилаты и винилхлорид) в производстве пластмасс и полимеров. Эта огромная отрасль промышленности производит самые разнообразные пластики, в том числе твердые пластмассы, необходимые в домашнем хозяйстве и для производства мебели, волокна для одежды (24 млн т ежегодно), эластомеры для производства автомобильных шин, легкие пористые полимеры для упаковки и т. д. Среди лидеров в этой области можно назвать такие компании, как BASF, Dupont, Amoco, Monsanto, Laporte, Hoechst, ICI. Мировое производство полимеров приближается к 100 млн т ежегодно. Только в производстве поливинилхлорида (ПВХ), составляющем свыше 20 млн т в год, занято более 50 000 человек.

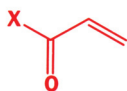
Баллон, в который упаковано средство для мытья посуды, также сделан из пластмассы, но моющее средство, налитое в него, произведено в другой отрасли химической промышленности. Такие компании, как Unilever (Великобритания) и Procter and Gamble (США), производят мыло, моющие средства, различные очистители, отбеливатели, полирующие вещества и другие товары, необходимые в быту. Они могут иметь запах лимона или лаванды, но и отдушки также в основном являются продуктами нефтехимической промышленности. В настоящее время на этикетках большинства таких товаров имеется перечень содержащихся в них ингредиентов. Посмотрите, например, на баллончик геля для бритья со списком входящих в его состав ингредиентов (табл. 1.2)



мономеры, используемые в производстве полимеров



стирол



акрилаты



винилхлорид

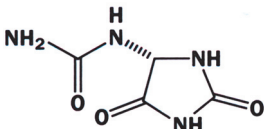


### Ингредиенты

Вода, пальмитиновая кислота, триэтаноламин, глицерет-26, изопентан, олеамид-диэтилолеамид, олет-2, стеариновая кислота, изобутан, ПЭГ-14М, парфюмерный наполнитель, аллантоин, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, ПЭГ-150 дистеарат, CI 42053, CI 47005

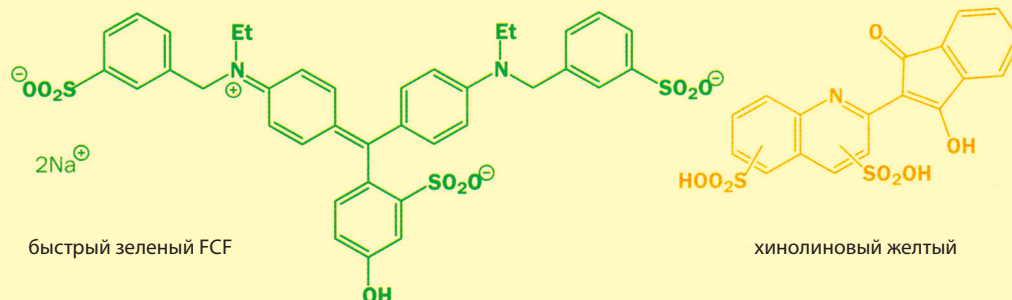
Имеет ли изучение такого списка какой-то смысл? В повседневной жизни для нас это обычно не важно, но мы надеемся, что этот учебник научит вас понимать смысл, а иногда обнаруживать его отсутствие в вещах подобного рода.

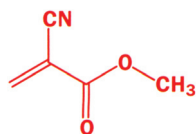
Таблица 1.2

Ингредиент	Химический смысл	Назначение
вода	$H_2O$	растворитель
пальмитиновая кислота	$CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$	кислота, эмульгатор
триэтаноламин	$N(CH_2CH_2OH)_3$	основание
глицерет-26	глицерил $(OCH_2CH_2)_{26}OH$	поверхностно-активное вещество (ПАВ)
изопентан	$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$	пропеллент (вещество, обеспечивающее выталкивание геля из баллона)
диэтилолеамид	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CONEt_2$	
олет-2	олеил $(OCH_2CH_2)_2OH$	ПАВ
стеариновая кислота	$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$	кислота, эмульгатор
изобутан	$(CH_3)_2CHCH_3$	пропеллент
ПЭГ-14М	сложный эфир полиэтиленгликоля	ПАВ
парфюмерный наполнитель		отдушка
аллантиин		стимулирует заживление порезов, полученных во время бритья
гидроксиэтилцеллюлоза	волокна целлюлозы из древесины, модифицированные группами $-OCH_2CH_2OH$	наполнитель
гидроксипропилцеллюлоза	волокна целлюлозы из древесины модифицированные группами $-OCH_2CH(OH)CH_3$	наполнитель
ПЭГ-150 дистеарат	дистеариловый эфир полиэтиленгликоля	ПАВ
CI 42053	быстрый зеленый FCF (см. рис.)	зеленый краситель
CI 47005	хинолиновый желтый (см. рис.)	желтый краситель

### Структуры двух красителей

Быстрый зеленый FCF и хинолиновый желтый – красители, разрешенные для использования в косметике и в качестве пищевых красителей. Ниже показаны их структуры. Хинолиновый желтый представляет собой смесь изомерных сульфокислот, отличающихся положениями сульфогрупп в хинолиновом ядре.





«Суперклей» склеивает поверхности за счет того, что эта маленькая молекула соединяется с сотнями таких же молекул в ходе реакции полимеризации

■ Образование полимеров обсуждается в гл. 52 (т. 3).



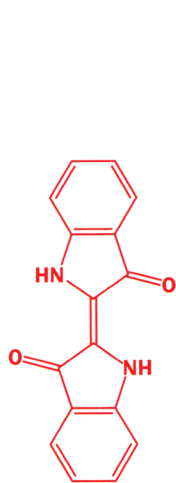
Все входящие в смесь вещества (кислоты, основания, ПАВ и т. д.) смешиваются при выдавливании из балона и образуют однородную эмульсию. В результате получается привлекательный на вид почти прозрачный антисептический гель зеленоватого цвета с приятным запахом. Потребитель, глядя на него, скажет примерно следующее: «Этот отличный гель подготовит кожу для совершенно безопасного, приятного и эффективного бритья. Гель содержит увлажнители, защищающие кожу от порезов. И слегка пахнет чем-то приятным». При этом он не задумывается о химических формулах веществ, составляющих гель.

Еще один тип продуктов органической химии, получаемых из нефти, — это клеи, герметики, покрытия и родственные им продукты. Лидирующими компаниями в этой области промышленной органической химии являются Ciba-Geigy, Dow, Monsanto, Laporte. В настоящее время самолеты склеивают эпоксидными смолами, и вы сами можете склеивать почти любые материалы «суперклеем», представляющем собой полимер метилцианоакрилата.

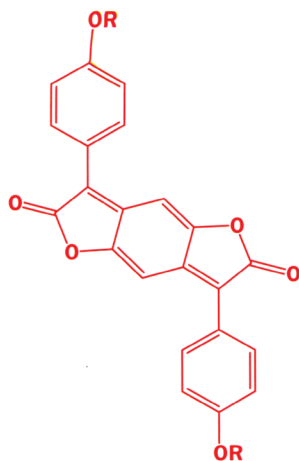
Очень обширен рынок красителей для одежды, пластмасс, бумаги, стен домов и т.д. В индустрии красителей и пигментов лидерами являются компании ICI и Akzo Nobel. Доля ICI в этом бизнесе особенно велика; в 1995 г. только красок эта компания продала на 2,003 млрд фунтов стерлингов.

Наиболее известным красителем, пожалуй, является индиго. В давние времена его выделяли из растений, а сейчас производят химически. Цвет индиго — это цвет синих джинсов. В качестве примера более современных красителей можно назвать производимые компанией ICI бензодифураноны, которые применяют для окрашивания в модный красный цвет изделий из синтетических тканей, например тканей из полиэфирного волокна.

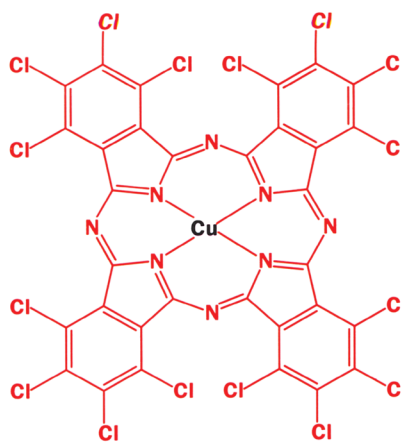
Мы постоянно видим вокруг нас один из типов пигментов на цветных пластиковых сумках. Среди соединений, используемых для получения этих пигментов, лучшими являются комплексы металлов, называемые фталоцианинами. Замена металла (наиболее популярны Cu и Fe) в центре такого комплекса и галогена на периферии молекулы изменяет цвет, но преобладают оттенки синего и зеленого цвета. Чтобы создать пигмент с интенсивной окраской, совсем не обязательно вводить в молекулу атом металла.



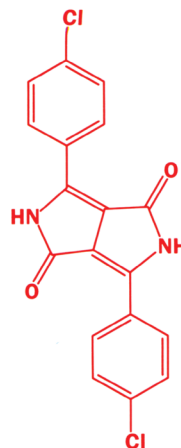
индиго  
обеспечивает цвет синих  
джинсов



бензодифураноновый краситель  
дисперсол (ICI)  
красный краситель для поли-  
эфиров



монастраль зеленый GNA (ICI)  
хороший зеленый краситель для  
пластмасс



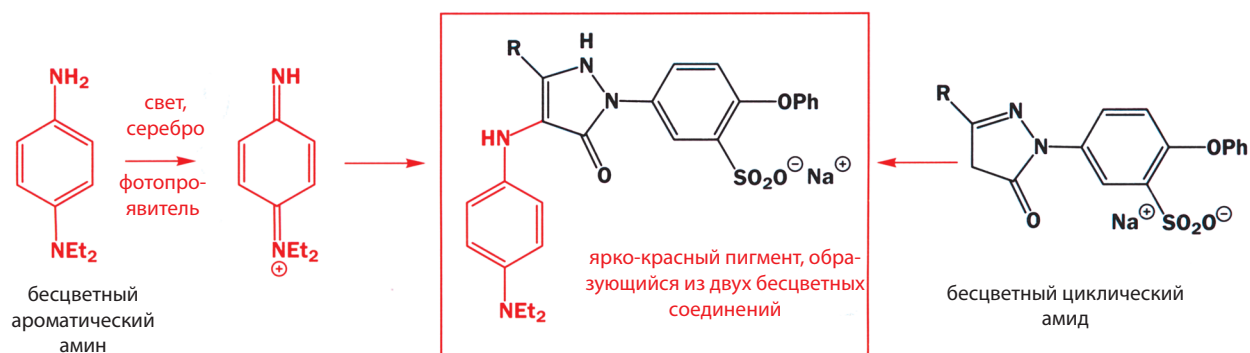
пигмент красный 254  
(Ciba-Geigy)  
интенсивный ДПП-пигмент



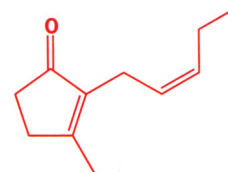
Так, в компании Ciba–Geigy разработан новый класс интенсивных высококачественных пигментов оранжево-красных оттенков на основе ДПП (1,4-дикетопирроло[3,4-с]пирролов). Пигмент красный 254 используется в производстве красок и пластмасс.

Цветная фотография начинается с неорганических галогенидов серебра, но они нанесены на органический желатин. Свет действует на галогенид серебра, выделяя из него атомы серебра, которые и дают черно-белое фотографическое изображение. Цвет на пленках, подобных Kodachrome, появляется в результате конденсации двух бесцветных органических соединений: одно из них, обычно ароматический амин, окисляется и соединяется с другим, образуя окрашенное вещество.

■ В гл. 7 вы можете прочитать о том, почему некоторые соединения окрашены, а другие – нет.



Обратимся теперь к запахам и ароматам. Такие компании, как International Flavours and Fragrances (США) или Givaudan-Roure (Швейцария), производят широкий спектр сложных химических веществ для парфюмерии, косметики и пищевой промышленности. Многие из них получают из нефти, но немалую часть – из растительных источников. Обычно духи содержат 5–10 % душистых веществ, растворенных в смеси этанол/вода (~90:10). Вам может показаться, что парфюмерной промышленности необходимо очень большое количество этанола, но не так уж и много душистых веществ. На самом деле важные душистые вещества (например, обладающие запахом жасмина) производятся в количестве более 10 000 т ежегодно. Стоимость чистого душистого вещества, например *цис*-жасмона, основного ингредиента, придающего духам запах жасмина, может составлять несколько сотен фунтов, долларов или евро за один грамм.



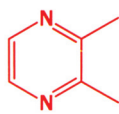
*цис*-жасмон  
основное соединение, создающее запах жасмина

### Мир парфюмерии

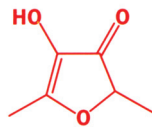
Химики-парфюмеры используют необычный язык, чтобы описать свои достижения: одеколон «Пако Рабанн» для мужчин был создан для того, чтобы воспроизвести эффект летней прогулки на открытом воздухе среди холмов Прованса: запах трав, розмарина и тимьяна, а также искрящуюся свежесть холодного морского бриза, смешанную с теплым небом альпийских гор. Чтобы достичь требуемого эффекта, парфюмеры смешали душистые масла растений с древесными аккордами и синтетическим душистым соединением диметилгептанолом, который придает этому одеколону проникновенную, но неопределенную свежесть, ассоциирующуюся то ли с запахом свежего воздуха, то ли с запахом свежевystиранного белья.» (Дж. Эйрс, *Chemistry and Industry*, 1988, 579).

Химики производят разные синтетические пищевые отдушки, с запахами, например, «копченого бекона» или даже шоколада. Мясными запахами обладают простые гетероциклы, такие как алкилпиразины (они присутствуют в кофе, а также в жареном мясе) и фуранол, сначала обнаруженный в ананасах. Корилон и мальтол придают ароматы карамели и мяса. Смеси этих и других синтетических

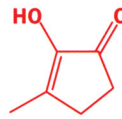
соединений позволяют воспроизвести запахи всего разнообразия жареных продуктов, от свежего хлеба до мяса барбекю (мяса на вертеле).



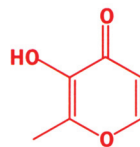
алкилпирозины  
выделяют из кофе  
и жареного мяса



фуранол  
создает запах  
жареного мяса

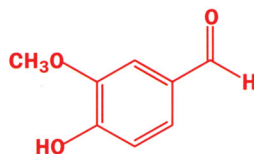


кориолон  
имеет вкус расплавленной карамели

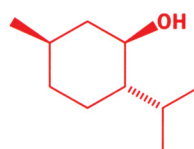


мальтол  
пищевая добавка E-636  
для пирожных и бисквитов

Некоторые отдушки также применяются в парфюмерии и используются как полупродукты для получения других соединений. К их числу относятся два душистых вещества – ванилин (запах ванили в мороженом) и ментол (запах мяты). Оба производятся в больших количествах и широко применяются.

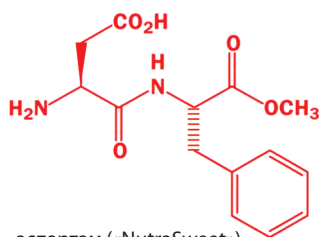


ванилин  
найден в стручке ванили,  
производится в больших  
масштабах

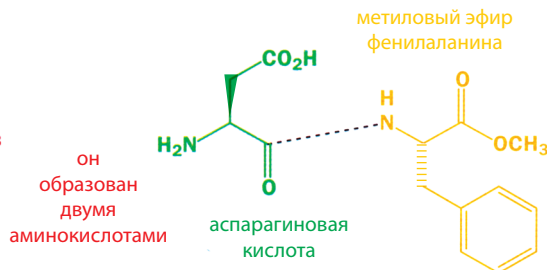


ментол  
экстрагируется из мяты; таким  
образом производится 25% его  
мирового потребления

Химия пищи требует производства многих веществ в гораздо больших количествах, чем производство отдушек. О сахаре мы уже рассказали выше. Другие вещества, используемые для придания сладкого вкуса, – это сахарин (открыт в 1879 г.!) и аспартам (1965 г.). Они производятся в значительных количествах. Аспартам – производное двух природных аминокислот, присутствующих во всех живых организмах. Компания Monsanto производит его в количестве свыше 10 тыс. т ежегодно.



аспартам («NutraSweet»)  
в 200 раз слаще сахара

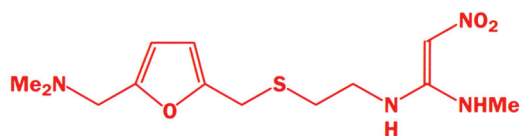


метильный эфир  
фенилаланина

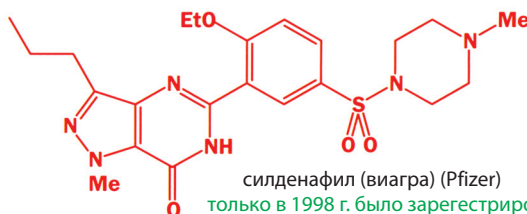
Фармацевтическая промышленность производит лекарства и различные другие товары медицинского назначения. К настоящей революции в современной жизни привела уверенность в том, что в наше время можно победить большинство болезней, поскольку удалось разработать средства для лечения почти каждой из них. Наибольшим успехом на рынке лекарств пользуется ранитидин (Зантак), производимый компанией Glaxo–Wellcome для лечения язвы. Быстрее всего растет производство силденафила (виагры) на фирме Pfizer. «Успех» в данном случае относится как к здоровью людей, так и к бизнесу!

Некоторые люди (преимущественно пожилые мужчины) живут «на  $\beta$ -блокаторах». Эти соединения блокируют действие адреналина (эпинефрина) на сердце и тем самым препятствуют развитию болезней сердца. Тенормин, производимый компанией Zeneca, – одно из лучших лекарств этого типа. Средства, понижающие высокое давление крови, также препятствуют развитию болезней сердца. Таким действием обладают определенные ингибиторы особых ферментов (их называют «АСЕ-ингибиторы», т. е. ингибиторы ацетилхолинэстеразы). К их числу относится, например, каптоприл, производимый компанией Squibb. Эти лекарства имитируют действие веществ, присутствующих в организме человека.

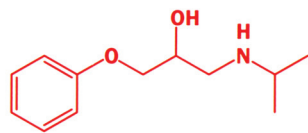
Лечение инфекционных болезней основано на использовании антибиотиков, таких как пенициллины, которые препятствуют размножению бактерий. Одно из наиболее эффективных лекарств этого типа – амоксициллин, производимый компанией Smith Kline Beecham. Центральная часть его молекулы – четырехчленный цикл ( $\beta$ -лактам).



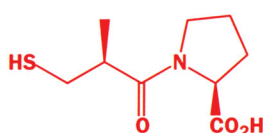
ранитидин (Glaxo-Wellcome)  
в настоящее время наиболее популярен на мировом  
рынке; доходы от его продажи, превышают 1 млрд фунтов  
стерлингов ежегодно



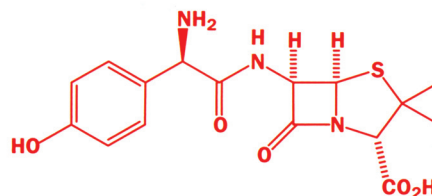
силденафил (виагра) (Pfizer)  
только в 1998 г. было зарегистриро-  
вано 3 миллиона его потребителей



тенормин (Zeneca)  
кардиоселективный  $\beta$ -блокатор  
для лечения и предотвращения  
болезней сердца



каптоприл (Squibb)  
специфический ингибитор фермента для  
лечения и предупреждения гипертонии

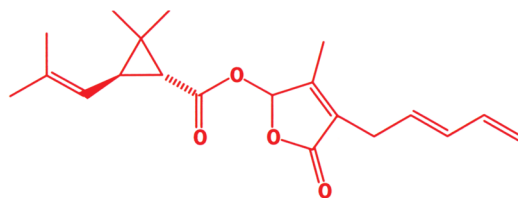


амоксициллин (SmithKline Beecham)  
 $\beta$ -лактамный антибиотик для лечения  
бактериальных инфекций

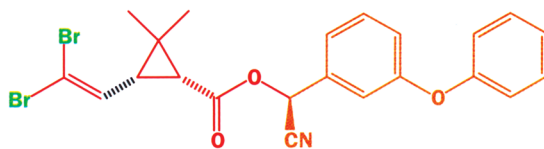
Вряд ли можно сохранить высокую плотность населения в развитых странах и бороться с недоеданием в развивающихся странах, если мы не научимся защищать продовольственные запасы от насекомых и грибов, а также бороться с сорняками. Объем продаж на мировом рынке химикатов, применяемых в сельском хозяйстве для этих целей, превышает 10 млрд фунтов стерлингов в год, из них приблизительно равные доли приходятся на гербициды, фунгициды и инсектициды.

В настоящее время в Великобритании тоже используются химикаты в сельском хозяйстве. Компании Rhone-Poulenc, Zeneca, BASF, Schering-Plough и Dow производят вещества, обладающие очень высокой активностью и специфичностью. Наиболее известные современные инсектициды, синтезируемые на основе природных пиретроидов, обладают большей устойчивостью к солнечному свету за счет химического модифицирования (см. выделенные цветом фрагменты декаметрина). Каждый из них разрабатывался совместно с биологами для борьбы с определенным видом насекомых на отдельных сельскохозяйственных культурах. Декаметрин избирательно действует на горчичного жука (фактор селективности более 10 000 по сравнению с млекопитающими). Его можно применять в количестве 10 г/га

(приблизительно одна столовая ложка на футбольное поле), и при этом он не оказывает заметного вредного влияния на окружающую среду.



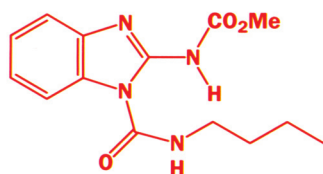
природный пиретрин выделяют из восточноафриканских цветов *Pyrethrum*, напоминающих маргаритки



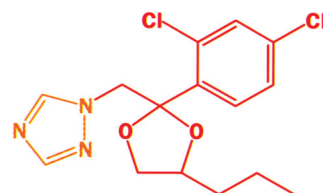
декаметрин  
модифицированный пиретрин, он более активен и устойчив к солнечному свету

Познакомившись с органической химией лучше, вы поймете, как прекрасно, что Природа создала трехчленные циклы, а химикам удалось использовать их для производства веществ, которые распыляют на полях над посевами. В определенном отношении еще более замечательно новое поколение фунгицидов, основной структурный фрагмент которых – пятичленный цикл с тремя атомами азота (триазол). Эти соединения ингибируют фермент, который содержится в грибах, но отсутствует в растениях и животных.

Один из грибов (картофельная гниль), вызывающий опадание листьев томата, привел в XIX в. к практически полной гибели помидоров в Ирландии. Разнообразные плесени, гнили, ржавчины и прочие грибки могут за короткое время полностью уничтожить урожай любой культуры. Грибковые болезни представляют реальную угрозу сельскому хозяйству, особенно сейчас, когда так быстро размножаются грибки зимой в Западной Европе.



беномил  
фунгицид, подавляющий многие болезни растений



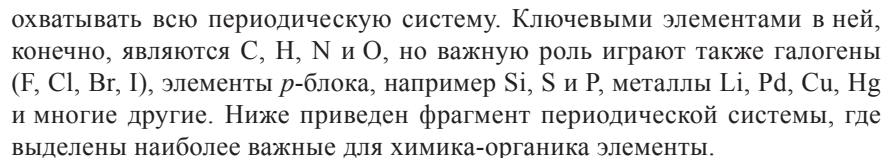
пропиконазол  
фунгицид на основе триазола

Как вы успели заметить, некоторые из упоминавшихся химических компаний, так сказать, сидят на нескольких стульях, производя химические продукты самого разного назначения. Эти компании или группы, как их было бы правильнее называть, – настоящие гиганты органической химии. Так, французская группа Rhône-Poulenc производит фармацевтические препараты (Rhône-Poulenc-Rorer), агрохимикаты, волокна, полимеры и т. д. Ее суммарные продажи составили в 1996 г. около 90 млрд французских франков. Доходы от продажи различных химических продуктов, пластмасс, углеводов и т. д., производимых американской группой компаний Dow, в 1996 г. составили ~20 млрд долларов.

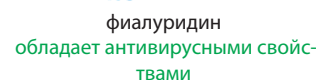
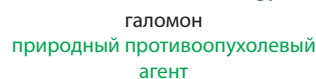
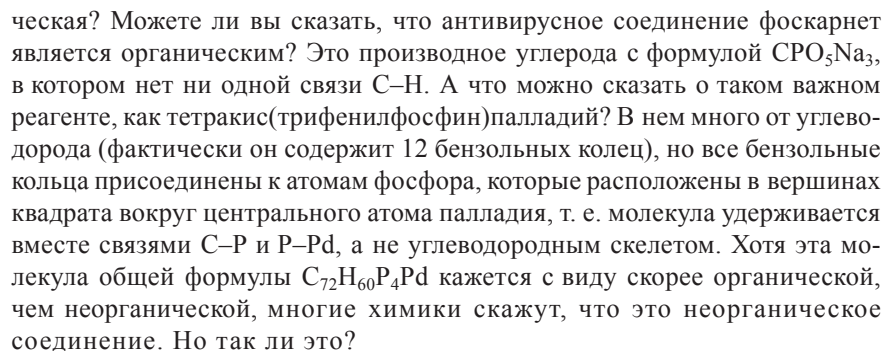
## Органическая химия и периодическая система

Все соединения, которые мы до сих пор обсуждали, имеют углеводородный скелет. Большинство из них также содержит кислород и/или азот, а некоторые, кроме того, серу и фосфор, которые тоже входят в число «основ-

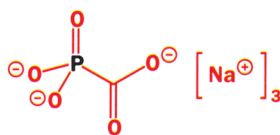
Таким образом, в более широком смысле органическая химия должна



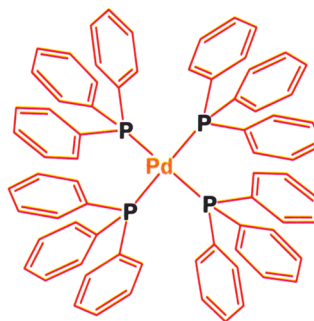
Где заканчивается неорганическая химия и начинается химия органи-



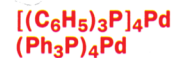
Вы уже знаете о периодической системе элементов из курса неорганической химии. Знание основных особенностей групп, к которым относятся металлы и другие элементы, выделенные в нашей таблице, будет весьма полезно.



фоскарнет  
антивирусный агент



тетраakis-  
(трифенилфосфин)  
палладий



Твердого ответа на эти вопросы нет, да это и не существенно. Важно понять, что четкие границы между традиционными дисциплинами нежелательны и бессмысленны. Химия перешагнула старую границу между органической и неорганической химией, с одной стороны, и между органической химией и биохимией – с другой. И можно только радоваться, что эти границы столь размыты. Это означает, что химия в целом становится намного богаче. И мы можем сказать, что замечательная молекула  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  относится просто к *химии*.

---

# Органическая химия и эта книга

---

Мы рассказали вам об истории органической химии, типах соединений, которые она изучает, продуктах, которые она производит, и элементах, из которых построены органические вещества. Сегодня органическая химия – это изучение структуры и реакций соединений, встречающихся в живой природе или в виде горючих ископаемых, таких как уголь и нефть, а также соединений, которые могут быть получены из них. Основу молекул этих веществ обычно составляет углеводородный скелет, к которому часто присоединены такие атомы, как O, N, S, P, Si, B, галогены и даже металлы. Органическая химия составляет основу производства пластмасс, красок, красителей, одежды, продуктов питания, агрохимикатов, лекарств для людей и животных, а также многих других продуктов. Теперь рассмотрим все это под другим углом зрения.

## • Основные составляющие органической химии как дисциплины:

- **Определение структуры** – как установить структуру новых соединений, даже если они имеются только в следовых количествах.
- **Теоретическая органическая химия** – как понять эти структуры в терминах атомов и электронов, которые связывают атомы друг с другом.
- **Механизмы реакций** – как установить, каким именно образом молекулы будут реагировать друг с другом, и как предсказать их реакции.
- **Синтез** – как спроектировать новые молекулы и получить их на практике.
- **Биологическая химия** – как выяснить химический смысл процессов, протекающих в природе, и определить, как структуры биологически активных молекул связаны с этими процессами.

Обо всем этом наша книга. Она рассказывает о структуре органических молекул и о факторах, определяющих эту структуру. В ней говорится о форме молекул и о том, как геометрия молекул связана с их функциями, особенно в биологическом контексте. Вы узнаете, как определяют структурные и пространственные характеристики молекул. В книге рассказывается о реакциях, в которые вступают молекулы. Особенно важно, что в ней говорится о том, почему молекулы ведут себя именно так, а не иначе. Вы узнаете новое о природе и промышленных процессах. В ней рассказано о том, как образуются молекулы и как вы сами сможете их получать.

Обращаясь к вам, мы хотим, чтобы вы поняли, как мы мыслим в органической химии и как хотим поддержать ваше желание мыслить самостоятельно и развивать свои собственные идеи. Эта книга написана четырьмя авторами, которые не всегда думают и пишут одинаково (так и должно быть).



Органическая химия - предмет слишком большой и важный, и ее нельзя ограничить какими-либо догматическими правилами. Многие химики по-разному интерпретируют отдельные проблемы органической химии, и до сих пор не всегда можно твердо сказать, кто же из них прав.

Время от времени мы будем обращаться к истории химии, но наша цель – рассказывать вам о современной органической химии. Мы будем постепенно двигаться от простых молекул и фундаментальных идей ко все более сложным идеям и большим молекулам. Обещаем только одно. Мы не будем обманывать вас, слишком упрощая проблему и избегая трудных вопросов. Наша цель – быть честными. Мы поделимся с вами как нашим удовольствием от хорошего полного объяснения одной проблемы, так и нашим смущением, если у нас такого объяснения нет. Как мы собираемся делать это? Книга начинается с нескольких глав, посвященных структурам и реакциям простых молекул. В этих главах обсуждаются методы определения строения молекул и теория, объясняющая это строение. Чрезвычайно важно понять, что первоначально эта теория использовалась для объяснения фактов, уже известных из эксперимента, и только затем – для предсказания того, что еще неизвестно. Вы познакомитесь с механизмами – языком динамики, который химики используют, говоря о реакциях, и, конечно, с самыми различными реакциями.

Книга начинается с вводного раздела, включающего гл. 1–4:

- 1 Что такое органическая химия?
- 2 Структуры органических соединений
- 3 Определение структуры органических соединений.
- 4 Строение молекул.

В гл. 2 мы расскажем, как изобразить структуру молекул на плоскости. Органическая химия требует наглядного трехмерного представления молекул, и по тому, как вы их изображаете, видно, что вы о них думаете. Вы должны научиться изображать молекулы наиболее точно, в соответствии с современными правилами. Ведь рисовать их правильно столь же легко, как и неправильно каким-нибудь устаревшим способом.

В гл. 3, прежде чем перейти к рассмотрению теории строения молекул, мы познакомим вас с экспериментальными методами определения структуры молекул. Вы узнаете о том, как методами **спектроскопии** изучают взаимодействия между молекулами и разными видами излучения в полном диапазоне электромагнитного спектра от рентгеновского излучения до радиоволн. Только после этого в гл. 4 мы «заглянем за кулисы», чтобы рассмотреть теоретически, почему атомы взаимодействуют и как они соединяются в молекулы. Эксперимент идет перед теорией. Спектроскопические методы, обсуждаемые в гл. 3, расскажут нам правду о фактах, накопленных за сотни лет, а теории из гл. 4 будут рассматривать эти факты с учетом всех сегодняшних знаний.

Эти три главы можно озаглавить и по-другому:

- 2 Каково пространственное строение органических молекул?
- 3 Как мы определяем это строение?
- 4 Почему молекулы имеют именно такое строение?

Вы должны сначала научиться отвечать на эти три вопроса и только затем приступить к изучению органических реакций. Мы переходим к нему в следующих главах. Представление о механизме органических реакций дается в гл. 5. Любой раздел химии изучает **реакции** – превращения одних молекул в другие. Динамический процесс, описывающий такое превращение, на



языке органической химии называется **механизмом**. Мы начнем изучать механизмы реакций в гл. 6 на примере одного из важных классов реакций. Эта часть книги включает две главы (гл. 5 и 6):

**5** Органические реакции

**6** Реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе

В гл. 6 мы введем принятую нами классификацию по типам механизмов, а не по типам структур. В каждой из последующих глав будет рассматриваться новый тип реакций, а не новый класс соединений. В большинстве глав новые типы реакций описываются на основе анализа их механизма. Вот примеры таких глав:

**9** Использование металлоорганических реагентов для образования связи C—C

**17** Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода

**20** Реакции электрофильного присоединения к алкенам

**22** Реакции электрофильного ароматического замещения

**29** Еноляты в реакциях сопряженного присоединения по Михаэлю

**39** Радикалы

Эти главы чередуются с другими, в которых говорится о физических методах, об органическом синтезе, о стереохимии, об определении структуры и о биологической химии, так как все эти темы являются важной частью органической химии.

## Взаимосвязь между главами

Химия не является прямолинейным предметом! Невозможно просто начать ее «с начала» и изучать «до конца», переходя от одной темы к другой. Химия представляет собой большую сеть взаимосвязанных идей. Но, к несчастью, по своей природе, книга относится к тому типу вещей, которые имеют начало и конец. Мы расположили главы по нарастанию трудности, насколько это было возможно, но для того чтобы облегчить вам изучение предмета, в начале каждой главы мы рассматриваем взаимосвязь между главами. В трех колонках вы найдете следующие сведения:

1. Возвращаясь к прочитанному: указан материал, который вы должны усвоить прежде, чем начнете читать эту главу; другими словами, какие сведения, приведенные в предыдущих главах, непосредственно связаны с материалом, обсуждаемым в данной главе.
2. Обсуждаемые проблемы: указание на то, какие вопросы обсуждаются в данной главе.
3. Заглядывая вперед: в каких последующих главах книги используется и дополняется материал, рассмотренный в данной главе.

Приступая к изучению каждой новой главы, убедитесь, что вы прочитали все главы, перечисленные в первой колонке. Когда вы лучше познакомитесь с этой книгой, вы поймете, что сведения, приведенные в первой и третьей колонках, помогают вам самостоятельно увидеть многие взаимосвязи в химии.

## Выделенный текст и заметки на полях

Обратите внимание на заметки на полях и выделенный текст. Используется четыре способа выделения текста, которые показаны ниже. В любой главе каждый из них используется как минимум один раз.

Способ третий:

► Иногда основной текст книги нуждается в пояснении или дополнении. Такие заметки на полях содержат дополнительную информацию, помогающую понять некоторые трудные моменты. Этот текст укажет на то, что обсуждается в другом месте книги, но имеет отношение к обсуждаемой в данной главе проблеме. Эти заметки не следует пропускать при первом чтении главы, хотя их можно не читать позднее, когда материал, рассмотренный в данной главе, будет уже усвоен.

Способ четвертый:

■ Так выделен текст на полях, в основном содержащий ссылки на другие главы и разделы учебника и помогающий лучше ориентироваться в нем; см, например, с. 32.

Способ первый:

### • Заголовок

- Так выделяется наиболее важный текст. Это ключевые понятия или выводы. Их вы должны усвоить при чтении, обязательно держать в памяти и записать.

Способ второй:

### Заголовок

Так выделен текст, содержащий дополнительные примеры, различную занимательную информацию и обычно интересный, но не очень существенный материал. При первом чтении главы его можно и пропустить, но стоит прочитать позднее в качестве дополнения к основным темам главы.

## Задачи в конце главы

Нельзя выучить органическую химию наизусть – она слишком обширна. Конечно, можно выучить, например, названия соединений. Но это не поможет понять принципы, лежащие в основе даже тривиальных вещей. На деле нужно понять именно принципы, и единственный путь к глубокому пониманию органической химии состоит в том, чтобы научиться решать задачи. Именно поэтому в конце каждой главы приведены «Задачи». Они помогут вам проверить, насколько хорошо вы усвоили материал, изложенный в данной главе. Обычно в конце каждой главы приведено 10–15 задач, начиная с простых и заканчивая все более сложными. Их можно разбить на две группы. К первой группе относятся более короткие и легкие задачи, которые дают вам возможность как бы заново просмотреть материал главы. Решение задач второго типа требует умения использовать полученные знания в той области, которая не обсуждалась в данной главе. В последующих главах задачи второго типа позволяют в ходе поиска решения по-новому взглянуть на материал предыдущих глав.

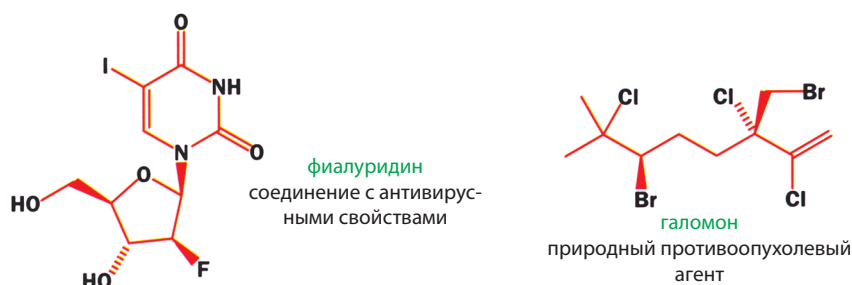
Если глава посвящена определенному типу органических реакций, скажем реакциям элиминирования (гл. 19, т. 2), то в ней описываются различные пути («механизмы») осуществления реакции и приводятся примеры надежно установленных механизмов каждого типа. В гл. 19 обсуждаются три механизма, и в общей сложности дано около 65 примеров. Не многовато ли, думаете вы. Но в действительности известны миллионы реакций, протекающих по этим трем механизмам, и гл. 19 – это только первый слой материала. Даже если вы полностью поняли гл. 19 при первом прочтении, это еще не дает уверенности, что вы действительно понимаете, как идут реакции элиминирования. В конце гл. 19 приведено 13 задач. В первых трех вам предлагается объяснить ход реакций, которые упоминались в данной главе, но механизм которых не рассматривался. Решая их, вы можете проверить, насколько хорошо вы научились использовать изложенные подходы в знакомых ситуациях. Чтобы решить несколько следующих задач и объяснить, почему одно соединение вступает в реакцию, а другое, очень похожее, ведет себя совершенно иначе, следует использовать особые подходы. Несколько последних еще более сложных задач потребуют от вас применения основных идей к незнакомым молекулам.

Задачи в конце каждой главы помогут найти правильный путь, но на них не заканчивается дорога к пониманию. Возможно, вы используете этот учебник

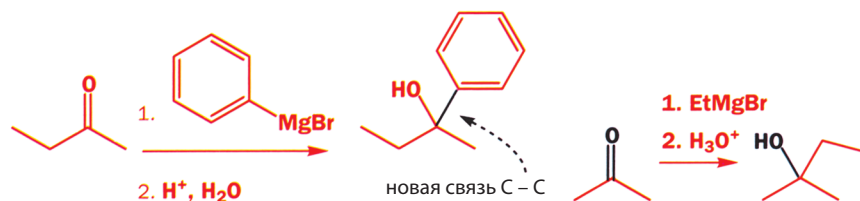
при изучении университетского курса. Тогда вам нужно также познакомиться с экзаменационными задачами в вашем университете и попрактиковаться в их решении. В этом на каждой стадии обучения вам поможет преподаватель.

## Цвет

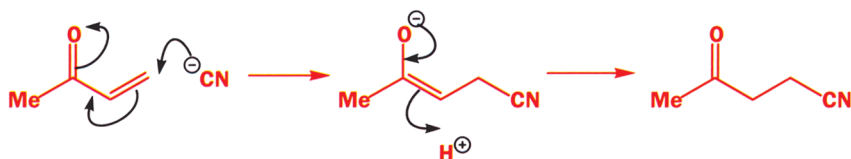
Вы уже обратили внимание на несколько необычный вид этой книги: почти все химические структуры нарисованы красным цветом. Это сделано специально, чтобы подчеркнуть, что структуры более важны в органической химии, чем слова. Но иногда небольшие части структур выделены другими цветами. Здесь приведены два примера со с. 23, где мы говорили об органических соединениях, содержащих элементы, отличные от С и Н.



Почему атомы помечены черным? Потому что мы хотели выделить их на фоне остальной части молекулы. Далее черный цвет будет использоваться для выделения важных деталей молекулы. Это могут быть группы, принимающие участие в реакции, а иногда фрагменты, которые изменяются в результате осуществления процесса. Ниже приведены два примера из гл. 9 и 12.

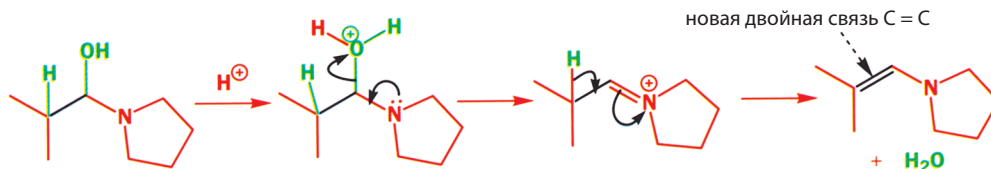


Мы часто будем использовать черный цвет, чтобы выделить изогнутые стрелки, которые показывают движение электронов. Применение изогнутых стрелок обсуждается в гл. 5. Ниже дан пример из гл. 10. Обратите внимание также, что черным цветом выделены заряды + и –.

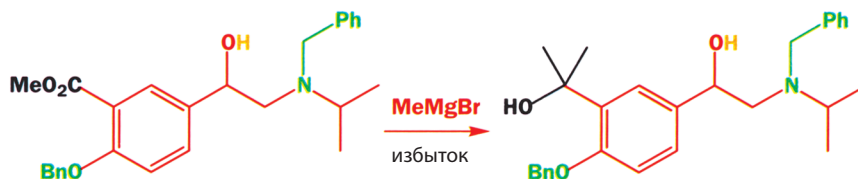


В некоторых случаях мы используем и другие цвета – зеленый или даже оранжевый, желтый, коричневый, чтобы обратить ваше внимание на некоторые менее важные моменты. Ниже приведен пример части реакции из

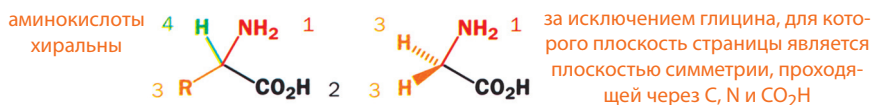
гл. 19: зеленым цветом обозначены атомы, из которых образуется молекула воды ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Обратите также внимание на черные изогнутые стрелки и новую связь, также выделенную черным цветом.



Другие цвета приходится использовать при описании более сложных явлений. Вот пример из гл. 24. Здесь с помощью разных цветов мы показываем, что в реакцию вступает группа, выделенная черным цветом, в присутствии выделенного желтым цветом атома водорода гидроксильной группы. Эта группа, как вы узнаете в гл. 9, также реагирует. В молекуле еще имеется реакционноспособная «защитная группа», которая выделена зеленым цветом (см. гл. 24, т. 2).



В гл. 16 цвета помогают отличить атомы углерода, имеющие четыре различных заместителя, от атомов, у которых только три таких заместителя. Запомните, если в формуле вы видите цвет, отличный от красного, то следует обратить на это особое внимание: раз поменялся цвет, значит на то есть особая причина.



Вот и все, что мы хотели сказать во введении. Со следующей страницы начинается настоящая химия. Мы хотим помочь вам изучить ее и получить от этого удовольствие.

## Возвращаясь к прочитанному

- Эта глава не связана с гл. 1

## Обсуждаемые проблемы

- Структурные формулы используются во всей книге
- Почему мы используем именно такие структурные формулы
- Как химики-органики называют молекулы в письменной и разговорной речи
- Что такое скелет органической молекулы
- Что такое функциональная группа
- Некоторые сокращения, используемые всеми химиками-органиками
- Как правильно и понятно нарисовать органические молекулы

## Заглядывая вперед

- Определение структур молекул спектроскопическими методами (гл. 3)
- Что определяет структуру молекулы (гл. 4)

Периодическая система включает более ста элементов. Многие молекулы также содержат более 100 атомов, например молекула палитоксина – природного вещества, обладающего противораковой активностью, – содержит 129 атомов углерода, 221 атом водорода, 54 атома кислорода и 3 атома азота. Таким образом, химические структуры могут быть чрезвычайно разными, что приводит к широкому разнообразию молекул, которые могут участвовать в образовании еще более сложных живых организмов. Но как избежать ошибок при рассмотрении столь сложных структур? Встречаясь с набором атомов, который мы называем молекулой, какой смысл мы вкладываем в то, что мы видим? В этой главе объясняется, как интерпретировать органические структуры и как следует изображать органические молекулы, чтобы сохранить всю необходимую информацию, но избежать излишней перегруженности в ее представлении.

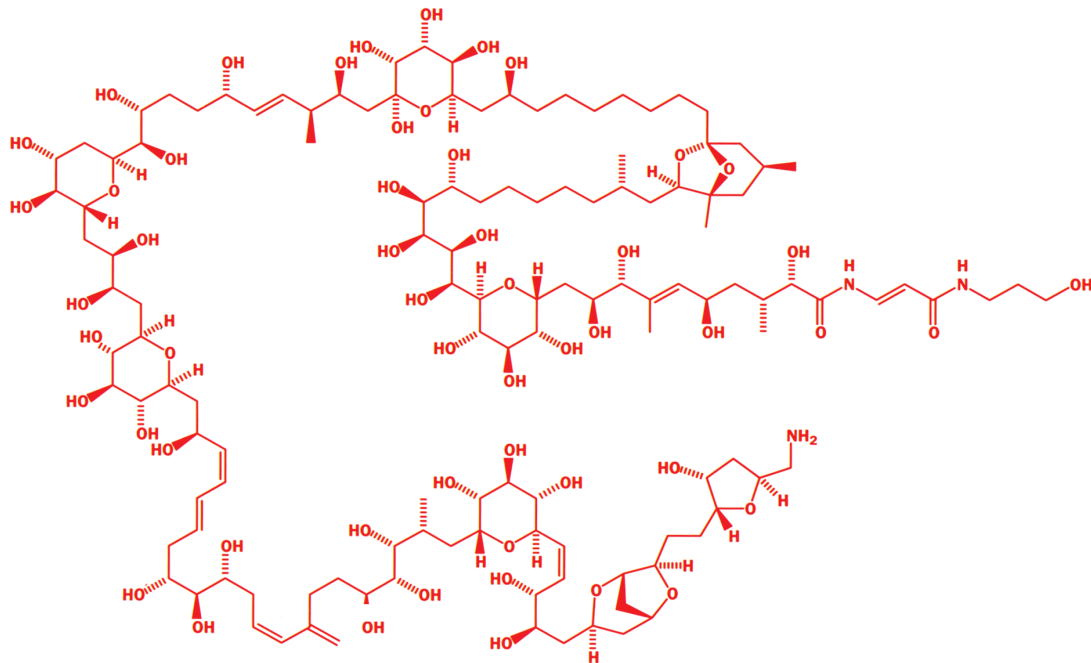
## Углеродный скелет и функциональные группы

Как уже было сказано в гл. 1, органическая химия исследует соединения углерода. Почти все органические соединения содержат водород; большинство также содержат кислород, азот или другие элементы. Органическая химия изучает, как эти атомы соединяются, образуя стабильные молекулярные структуры, и как эти структуры изменяются в ходе химических реакций.

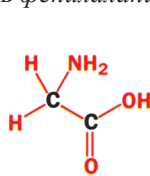
Некоторые молекулярные структуры показаны ниже. Все приведенные молекулы – аминокислоты, образующие белки. Посмотрите на число атомов углерода в каждой молекуле и на то, как они связаны друг с другом. Даже внутри этого небольшого класса молекул существует огромное разнообразие:

### Палитоксин

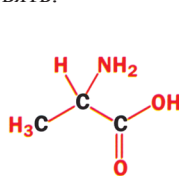
Палитоксин был выделен в 1971 г. из смертельно ядовитых морских водорослей *Limu make o Hane*, которые использовались на Гавайских островах в качестве яда для нанесения на наконечник остроги. Это одно из наиболее токсичных соединений, известных в настоящее время. Оно вызывает смерть в дозе всего лишь 0,15 мкг на килограмм живого веса. Сложная структура этого соединения была определена лишь несколько лет спустя



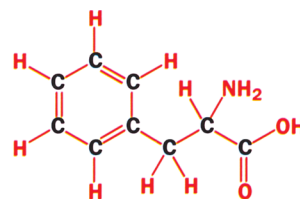
глицин и аланин имеют только два и три атома углерода соответственно, а в фенилаланине их девять.



глицин

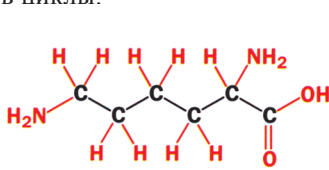


аланин

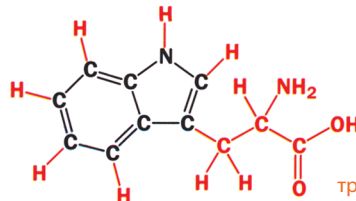


фенилаланин

В молекуле лизина атомы соединены в цепь, а в молекуле триптофана – в циклы.

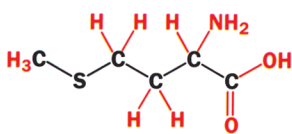


лизин

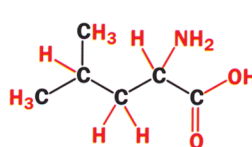


триптофан

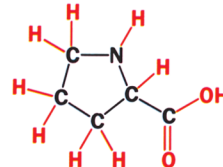
В метионине атомы образуют одну цепь, в лейцине эта цепь разветвлена, а в пролине цепь замыкается на себя, образуя цикл.



метионин



лейцин



пролин

■ Мы еще не раз будем использовать в этой главе аминокислоты в качестве примеров, но подробное обсуждение их химии мы откладываем до гл. 24 (т. 2) и 49 (т. 3), где рассмотрим, как они связываются друг с другом, образуя пептиды и белки.

Все приведенные выше молекулы имеют близкие свойства: растворимы в воде, проявляют как кислотные, так и основные свойства (т. е. являются амфотерными) и могут связываться с другими аминокислотами с образованием белков. На этом примере становится очевидным, что химические свойства органических молекул зависят от числа или расположения атомов углерода или водорода в меньшей степени, чем от наличия и положения других атомов (O, N, S, P, Si...) в молекуле. Мы называем части молекул, содержащие небольшой набор из этих «других» атомов, **функциональными группами**, поскольку именно они определяют основные свойства молекул. Аминокислоты содержат две функциональные группы: аминогруппу ( $\text{NH}_2$  или  $\text{NH}$ ) и карбоксильную группу ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). В некоторых аминокислотах также присутствуют и другие функциональные группы.

- **Функциональные группы** определяют химические и биологические свойства молекул.



Атомы углерода важны, но их роль отличается от роли, которую играют соединенные с ними атомы кислорода, азота и других гетероатомов. Цепи и циклы, образованные атомами углерода, составляют углеродный скелет молекулы, на котором закреплены функциональные группы. Скелет определяет возможность химического взаимодействия функциональных групп. Точно так же скелет человека удерживает внутренние органы в таких положениях, чтобы они могли взаимодействовать друг с другом и эффективно работать.

- **Углеродный скелет** состоит из цепей и циклов, образованных атомами углерода, и служит носителем функциональных групп.



Представление органических структур в виде углеводородного скелета, несущего функциональные группы, поможет понять и объяснить реакции органических молекул. Это также позволит разработать простой и ясный способ изображения молекул на бумаге. В гл. 1 мы уже представляли молекулы на плоском листе бумаги. В следующем разделе мы покажем, как надо (и как не надо) рисовать молекулы. *Этот раздел чрезвычайно важен, поскольку он поможет понять, как просто и ясно общаются между собой химики-органики. Это знание будет вам необходимо в течение всей вашей жизни как химика.*

### Скелеты органических молекул

Органические молекулы, которые разлагаются в течение миллионов лет в отсутствие света и кислорода, сохраняют только свой углеводородный скелет. Сырая нефть, например, представляет собой смесь молекул, содержащих только углерод и водород, в то время как уголь включает некоторое количество других элементов. Хотя молекулы, присутствующие в угле и нефти, заметно отличаются по своей химической структуре, у них есть общая особенность: они не содержат функциональных групп!

Большинство этих молекул не-реакционноспособны: единственная химическая реакция, в которую они вступают – это реакция горения<sup>‡</sup>. Начиная с гл. 5, мы будем изучать, как функциональные группы определяют химические реакции молекул.

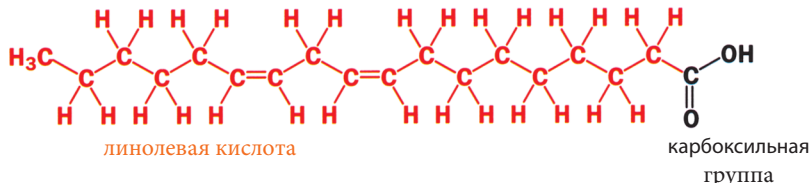
<sup>‡</sup> Вообще говоря, оба эти утверждения не совсем справедливы: уголь содержит много сложных молекул с разными функциональными группами, а реакционная способность алканов не ограничивается реакциями горения. Некоторые примеры таких реакций вы увидите позднее в этом учебнике. – Прим. перев.



## Изображение молекул

### Реалистичность

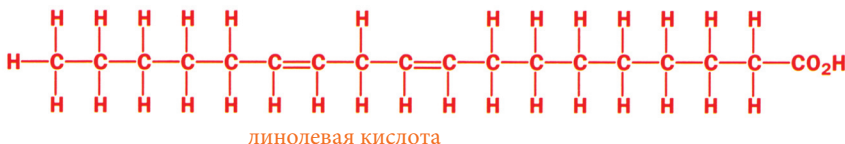
Ниже представлена одна из органических структур. Возможно, вы слышали о молекуле, которую она изображает, – это жирная кислота, обычно называемая линолевой кислотой.



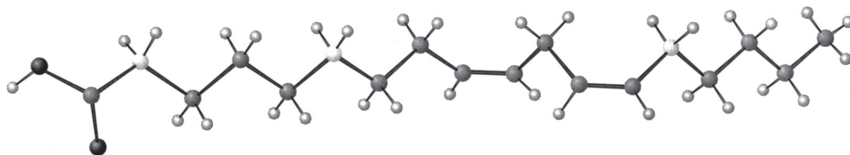
Линолевую кислоту можно также изобразить следующим образом:



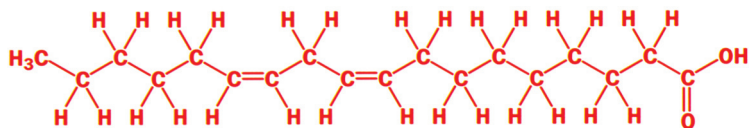
или



Вы могли видеть структурные формулы, подобные последним двум, в старых книгах. Они использовались, поскольку их было легче напечатать (в те дни, когда компьютеров еще не было), так как все атомы расположены линейно или под углом 90°. Но насколько они реалистичны? Методы определения молекулярной структуры мы рассмотрим более детально в гл. 3, но ниже приведена структура молекулы линолевой кислоты, определенная рентгеноструктурным анализом.



Как вы можете видеть, цепь из атомов углерода не линейна, а имеет форму зигзага. Хотя такая структурная формула является только двумерным представлением этой трехмерной структуры, правильно рисовать эту молекулу также в форме зигзага.

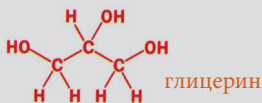


Отсюда следует первый общий принцип изображения структурных формул.

### • Принцип 1

Рисуйте цепь из атомов углерода в виде зигзага.

Три молекулы жирных кислот и одна молекула глицерина, соединяясь, образуют жиры, которые сохраняют энергию в теле человека и используются для построения мембран вокруг клеток. Обсуждаемая жирная кислота, линолевая кислота, не вырабатывается в организме человека, поэтому она является важной частью здоровой диеты и содержится, например, в подсолнечном масле. Жирные кислоты, независимо от длины углеродной цепи, имеют очень близкие химические свойства, поскольку все они содержат кислотную функциональную группу. Мы вернемся к обсуждению жирных кислот в гл. 49 (т. 3).



Рентгеноструктурный анализ дает возможность определить строение молекул по картине, возникающей при дифракции рентгеновских лучей в молекулярных кристаллах. Получаются структурные формулы, в которых кружками изображены атомы, а палочками – связи, соединяющие эти атомы.



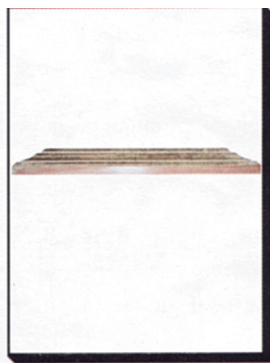
Реализм, конечно, имеет свои пределы. Рентгеноструктурный анализ показывает, что молекула линолевой кислоты фактически слегка изогнута вблизи двойных связей, хотя мы и нарисовали ее как «плоский зигзаг». Тщательное изучение структуры кристаллов показывает, что валентные углы в этой зигзагообразной молекуле равны примерно  $109^\circ$ , если атом углерода не является частью двойной связи, и  $120^\circ$ , если он принимает участие в ее образовании. Угол  $109^\circ$  называют «тетраэдрическим», поскольку таков угол между линиями, соединяющими центр тетраэдра с двумя его вершинами. В гл. 4 мы узнаем, почему связи при атоме углерода имеют именно такую ориентацию. Наш реалистичный рисунок – это проекция трехмерной структуры на плоский лист бумаги, и в нем мы стремились достичь компромисса между точностью и простотой.

### Экономность

Рисуя структуру органической молекулы, мы пытаемся быть максимально реалистичными, однако при этом, насколько это возможно, избегаем представления избыточных деталей. Посмотрите на три приведенных ниже рисунка.



1



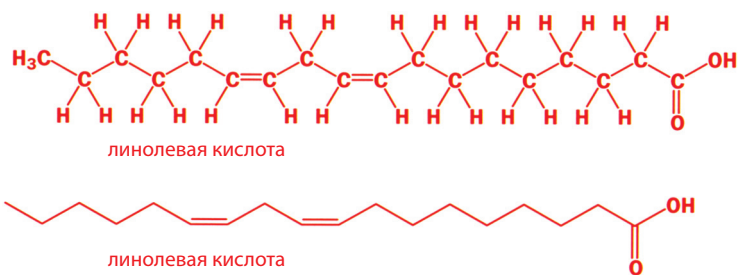
2



3

Глядя на рис. 1, можно сразу же сказать, что это «Мона Лиза» Леонардо да Винчи. Совсем нельзя понять, что изображено на рис. 2, хотя это та же «Мона Лиза», но в проекции при взгляде на эту картину сверху. Ее рама очень богато украшена, но этот рисунок скажет нам о картине столь же мало, как и структурная формула линолевой кислоты, если ее повернуть на  $90^\circ$  или представить в виде линии. В обоих случаях картина в принципе верна – каждый раз по-своему, но совершенно бесполезна. Что нам необходимо сделать, чтобы хорошо изобразить молекулу, понятно из рис. 3. Он представляет общую идею оригинала и включает в себя все детали, необходимые для того, чтобы понять, что было на исходном рисунке, исключая все остальное. И такое упрощенное представление картины можно нарисовать очень быстро. Это изображение было нарисовано менее, чем за 10 мин, так как у нас не было времени на действительно высокохудожественную работу.

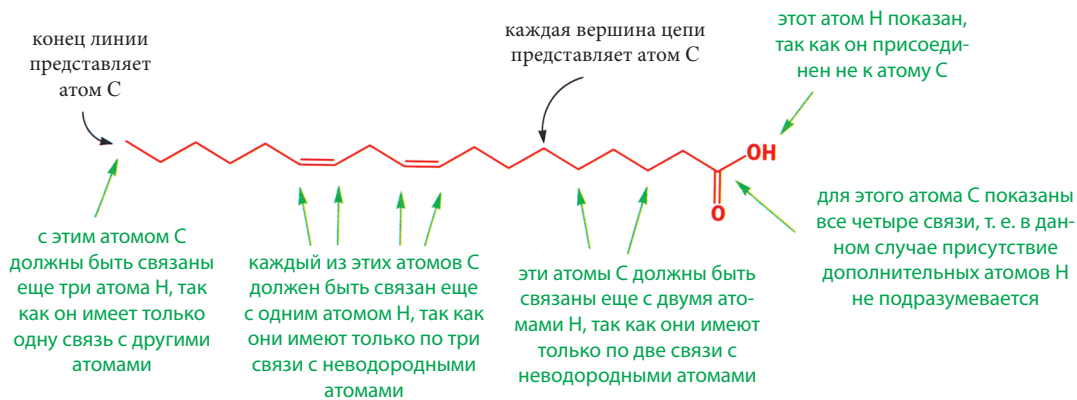
Поскольку именно функциональные группы определяют химические свойства молекул, они должны выделяться в структурных формулах. Прежде всего надо представлять углеродный скелет как основу, несущую эти группы. Сравните приведенные ниже изображения:



Большинство химиков-органиков используют именно вторую структуру, когда им нужно нарисовать линолевую кислоту. Заметьте, что на этой схеме важная карбоксильная группа  $\text{COOH}$  ясно выделена, а другие многочисленные атомы  $\text{C}$  и  $\text{H}$  не загромождают ее. Зигзагообразная модель цепи также значительно проще. И эту структуру можно нарисовать намного быстрее, чем любую из предыдущих.

Чтобы получить такую структурную формулу, необходимо сделать две вещи. Во-первых, убрать все атомы водорода и связи, которые соединяли их с атомами углерода. Хотя мы не нарисовали атомов водорода, мы знаем, что они здесь присутствуют, поскольку любой атом углерода должен иметь четыре связи. Если на рисунке показано меньшее число связей, это означает, что остальные связи – это связи с соответствующим числом атомов водорода. Во-вторых, мы опустили все обозначения атомов углерода. Мы оставили зигзагообразную линию и подразумеваем, что каждая ее вершина, а также конец линии представляют атом углерода.

Эти два упрощения – еще два принципа изображения органических структур.



### • Принцип 2

Не изображайте атомы водорода, соединенные с атомами углерода, и связи  $\text{C-H}$  (если нет важной причины поступать иначе).

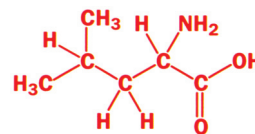
### • Принцип 3

Не рисуйте заглавные буквы  $\text{C}$ , обозначающие атомы углерода (если нет важной причины поступать иначе).

## Ясность

Попытайтесь, следуя этим принципам, нарисовать некоторые из аминокислот, представленных на с. 32. Валентные углы при тетраэдрическом атоме углерода составляют примерно  $109^\circ$ . Сделайте так, чтобы на плоскости эти углы казались равными  $109^\circ$ ! Углы  $120^\circ$  в этом смысле являются хорошим компромиссом – рисунок смотрится очень аккуратно.

Начнем с лейцина. Ранее мы рисовали его структуру так, как это показано справа.



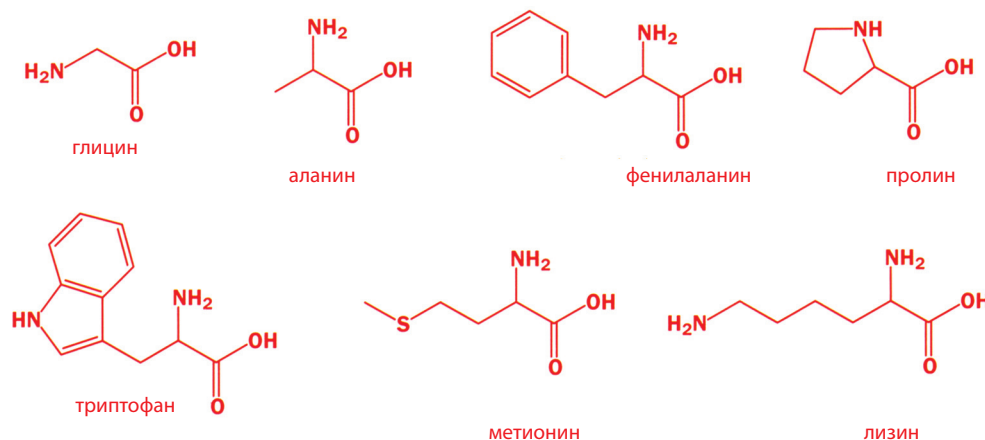
лейцин

Нарисуйте эту структуру на листе бумаги заново в соответствии с рассмотренными выше принципами. Получившаяся в результате структурная формула должна походить на одну из структур, представленных ниже:



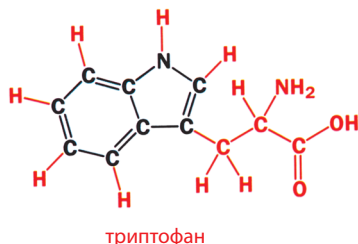
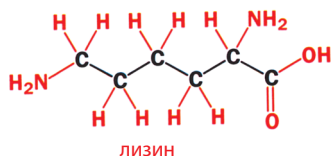
Принципы, которые мы сформулировали, являются скорее рекомендациями, а не правилами, поскольку нет жестких ограничений, как надо рисовать ту или иную молекулу. Главная цель – ясно представить функциональные группы и сделать так, чтобы углеводородный скелет не заслонял собой функциональные группы. Поэтому последние две структуры также правильны. Атом углерода, показанный как С, является частью функциональной группы (карбоксильная группа), поэтому, как было отмечено выше, его необходимо выделить на рисунке.

Теперь вернемся к с. 32 и попытаемся перерисовать оставшиеся семь структур, используя сформулированные выше принципы. Не смотрите на приведенные ниже варианты до тех пор, пока не нарисуете формулы сами! А теперь сравните нарисованные вами структурные формулы с изображенными ниже.

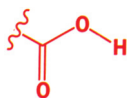


Напомним, что структурные формулы этих молекул можно нарисовать и по-другому. Это только лишь наши варианты формул. Но согласитесь, что они меньше загромождены и более ясно представляют функциональные группы, чем структурные формулы, приведенные на с. 32. Вместе с тем они все еще сохраняют значительное сходство с «реальной структурой».

► Что значит «важная причина поступать иначе»? Одна из них заключается в том, что атомы С или Н могут быть частью функциональной группы. Другая состоит в том, что иногда необходимо выделить С или Н потому, например, что они принимают участие в химической реакции. Не надо подходить слишком формально к применению этих принципов: это скорее рекомендации, чем жесткие правила. Лучше научиться пользоваться ими на примерах, приведенных в данной книге. Если эти примеры помогают вам лучше понять, как следует поступать, запоминайте их, а если вам кажется, что они запутывают вас, оставьте их на потом. Тем не менее один важный момент все же необходимо запомнить: если вы представили атом углерода буквой С, то нужно также указать связанные с ним атомы водорода. Если вы не хотите писать все атомы водорода, то не напишите также и С для обозначения углерода.



■ Не все химики помещают заряды «плюс» и «минус» в кружочки – это дело вкуса.



■ Волнистая линия используется для обозначения неполноты структурной формулы: она показывает, где мы мысленно отделили группу  $\text{CO}_2\text{H}$  от остальной части молекулы.

■ Неподделенная пара электронов – это пара электронов, не участвующая в образовании химической связи. Более детально о таких парах электронов будет рассказано в гл. 4. Смысл изогнутых стрелок на схеме подробно обсуждается в гл. 5.

Сравните, например, структуры лизина и триптофана, определенные методом рентгеноструктурного анализа, с их структурными формулами, показанными выше.

### Структурные формулы можно изменять в зависимости от ситуации

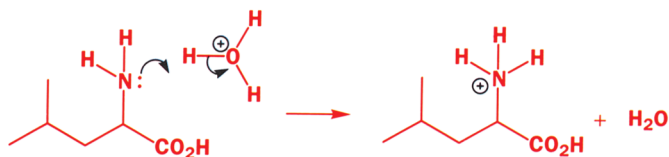
Нередко одну и ту же молекулу изображают по-разному, если хотят более ясно отразить какое-либо из ее свойств. В качестве примера возьмем лейцин. Мы уже знаем, что аминокислота может выступать и в качестве кислоты, и в качестве основания. Когда она действует как кислота, основание (например, гидроксид-ион  $\text{OH}^-$ ) удаляет  $\text{H}^+$  из карбоксильной группы в реакции, которую можно представить следующим образом:



Продукт этой реакции имеет отрицательный заряд на атоме кислорода. Мы помещаем знак этого заряда в кружок для ясности. Поступайте так же, изображая заряды на схемах. Иначе знаки  $+$  и  $-$  легко могут затеряться на рисунке. Такие реакции, способ их написания и смысл изогнутых стрелок на этой схеме мы рассмотрим в гл. 5. Но сейчас обратите внимание на то, как изображена группа  $\text{CO}_2\text{H}$  в формуле слева. Нарисовав структурную формулу таким образом, мы подчеркиваем, что именно связь  $\text{O}-\text{H}$  разрывается в молекуле при атаке основания.

Когда лейцин действует как основание, в реакции участвует аминогруппа ( $\text{NH}_2$ ). Атом азота присоединяет протон, образуя новую связь за счет своей *неподделенной* пары электронов.

Эту реакцию можно написать следующим образом:



Мы обозначили *неподделенную* пару электронов на атоме азота, чтобы показать, каким образом она участвует в реакции. Атомы кислорода карбоксильной группы также имеют *неподделенные* пары электронов, но мы их не изображаем на рисунке, поскольку они не играют важной роли в данной реакции. В приведенной реакции нет необходимости изображать во всех деталях и строение группы  $\text{CO}_2\text{H}$ , так как атомы или связи этой функциональной группы не принимают участия в данной реакции.

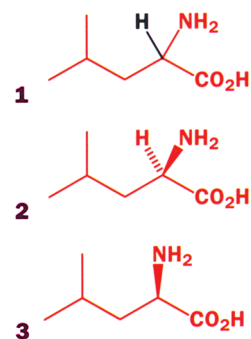
### С помощью структурных формул можно изобразить трехмерную структуру молекулы на плоскости

Все формулы, которые мы до сих пор рисовали, дают только частичное представление о реальной структуре молекулы. Например, в лейцине атом

углерода, к которому присоединены группы  $\text{NH}_2$  и  $\text{CO}_2\text{H}$ , имеет тетраэдрическую геометрию, что мы до сих пор полностью игнорировали.

Можно подчеркнуть этот факт, изобразив атом водорода, соединенный с этим атомом углерода, который мы до сих пор не изображали, как и атомы водорода при всех других углеродных атомах (см. структурную формулу **1** на полях. Можно затем показать, что одна из групп, соединенных с этим атомом углерода, направлена к читателю, выходя из плоскости страницы, а другая направлена от читателя, за плоскость страницы. Существует несколько возможностей, чтобы это показать. В структурной формуле **2** изображение связи в виде жирного клина показывает, что эта связь направлена к читателю, а изображение связи штрихами показывает, что эта связь направлена от читателя. Две другие «нормальные» связи находятся в плоскости страницы.

Можно поступить иначе и не рисовать атом водорода. Тогда получим более простую, хотя и несколько менее реалистичную структурную формулу **3**. Легко понять, что в структуре опущен атом водорода, направленный за плоскость страницы, поскольку именно это направление к вершине тетраэдра вокруг атома углерода отсутствует на рисунке. Согласно договоренности, такой способ принят при изображении трехмерных структур на плоскости. Он позволяет дать представление о трехмерной структуре (стереохимии) любой органической молекулы. Мы уже использовали его для изображения структурной формулы палитоксина в начале главы.



### • Напоминание

Структурные формулы должны быть нарисованы реалистично, экономно, ясно.

Выше мы уже сформулировали три принципа, которые помогут добиться этого, а именно:

- Принцип 1: рисуйте цепь атомов углерода в виде зигзага.
- Принцип 2: не изображайте атомы водорода, соединенные с атомами углерода, и связи C–H.
- Принцип 3: Не рисуйте заглавные буквы C, обозначающие атомы углерода.

Эти принципы вырабатывались в течение десятилетий. Они повсеместно используются химиками-органиками, потому что хорошо работают! Мы будем следовать им на протяжении всей книги. Применяйте их при изображении органических молекул. А прежде чем нарисовать заглавные буквы C и H, обозначающие углерод и водород, убедитесь, что это действительно необходимо!

Теперь, договорившись о том, как мы будем рисовать структурные формулы, вернемся к типам структур органических молекул. Сначала расскажем об углеродном скелете, а затем о функциональных группах.

## Углеродный скелет

Углерод – уникальный элемент, поскольку из его атомов можно построить огромное разнообразие структур. Он необычен тем, что образует прочные связи с большинством элементов периодической системы, в том числе и с другими атомами углерода. Эта способность обуславливает бесконечное разнообразие органических молекул и обеспечивает саму возможность существования жизни. Углерод составляет только 0,2 % массы земной коры, но химия его соединений определенно заслуживает выделения в отдельный раздел химии.

Рисую структурные формулы, отражающие трехмерную структуру молекулы, пытайтесь сохранять основной углеродный скелет молекулы в плоскости страницы. Меньшие заместители и функциональные группы помещайте так, чтобы они были направлены от читателя за плоскость страницы или к читателю.

Пространственное строение молекул – их стереохимию – мы обсудим более детально в гл. 16.



### Углеродные цепи

Простейший тип углеродного скелета – цепь атомов. Например, жирные кислоты, с которыми мы уже встречались, имеют углеродный скелет, образованный зигзагообразными цепями атомов. Полиэтилен – это полимер, углеродный скелет которого состоит только из цепей атомов углерода.



В качестве примера сложности молекулы с линейной углеродной цепью приведем антибиотик, полученный в 1995 г. экстракцией из грибов и названный линеармицином. Он содержит столь длинную линейную цепь из атомов углерода, что пришлось дважды изогнуть молекулу, чтобы она уместилась на странице.



Мы не указываем, как расположены группы OH и CH<sub>3</sub> (над плоскостью страницы или за ней), поскольку на момент написания этой книги точная стереохимия линеармицина еще не была известна.

### Названия углеродных цепей

Для указания длины углеродной цепи удобно использовать названия, характеризующие их длину. Вы, вероятно, уже встречались с этим в названиях алканов, простейших органических молекул. Существуют общепринятые сокращения для таких названий. Они, как мы вскоре увидим, очень полезны как при записи химической информации, так и при изображении химических формул (табл. 2.1).

**Таблица 2.1. Названия и сокращения для обозначения углеродных цепей**

Число атомов углерода в цепи	Название группы	Формула <sup>a</sup>	Символ	Название алкана (= алкил + Н)
1	Метил	–CH <sub>3</sub>	Me	Метан
2	Этил	–CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Et	Этан
3	Пропил	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Pr	Пропан
4	Бутил	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	Bu	Бутан
5	Пентил	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>b</sup>	Пентан
6	Гексил	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>b</sup>	Гексан
7	Гептил	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>b</sup>	Гептан
8	Октил	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>b</sup>	Октан
9	Нонил	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>b</sup>	Нонан
10	Децил	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>b</sup>	Декан

<sup>a</sup> Такое обозначение не рекомендуется использовать.

<sup>b</sup> Для обозначения более длинных углеродных цепей сокращения обычно не используются.

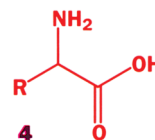
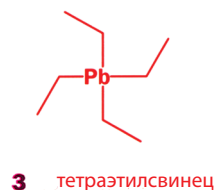
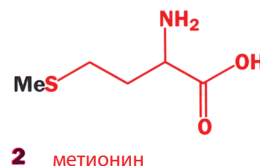
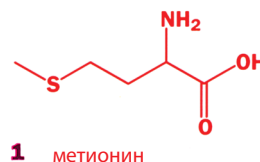
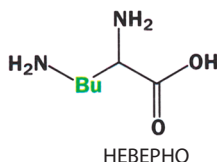
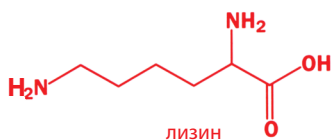
► Обратите внимание на то, что мы изобразили лишь четыре группы CH<sub>3</sub>. Читатель не должен придавать им слишком большого значения, так как в такой большой структуре их можно представить как небольшие веточки на большом раскидистом кустарнике.

► Тривиальные названия первых четырех простейших углеводородов вы должны заучить. Они имеют историческое происхождение; для углеродных цепей, содержащих пять и более атомов углерода, используются систематические названия, ведущие свое происхождение от названий соответствующих чисел по-гречески.

## Органические элементы

Заметьте, что сокращения (символы) названий углеродных цепей очень похожи на символы химических элементов и поэтому не случайно, что такие символы иногда называют «органическими элементами». Подобно символам элементов, их можно использовать при написании химических формул. Такие символы часто удобно использовать для обозначения в молекуле заместителей с короткой углеродной цепью. Ниже приведено несколько примеров. Структуру аминокислоты метионина на с. 37 мы изображали формулой 1. Палочка, обозначающая метильную группу у атома серы, кажется здесь лишней. Большинство химиков изобразят метионин формулой 2, где Me заменяет группу  $\text{CH}_3$  (метил). Тетраэтилсвинец использовался в качестве добавки к бензину для предотвращения детонации в четырехтактных двигателях внутреннего сгорания до тех пор, пока не было доказано, что он опасен для здоровья. Его структура, как легко представить из его названия, изображается формулой 3. Но значительно проще написать ее как  $\text{PbEt}_4$  или  $\text{Et}_4\text{Pb}$ .

Запомните, что эти символы (и их названия) можно использовать только для терминальных (концевых) заместителей. Например, нельзя использовать такое сокращение при изображении структуры лизина



поскольку Bu обозначает

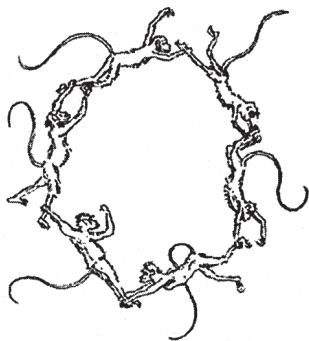


Завершая обсуждение способов изображения углеродных цепей в формулах, упомянем другой полезный символ «органического элемента», а именно R. Символ R в структурной формуле может обозначать любой заместитель – это что-то вроде карт-бланша или джокера в картах. Например, формулой 4 можно изобразить любую аминокислоту: при  $\text{R} = \text{H}$  – это глицин,  $\text{R} = \text{Me}$  – аланин и т. д. Мы уже знаем (а вы еще не разубедитесь позднее в этом), что реакционная способность органических молекул зависит от присутствующих в ней функциональных групп. Если остальная часть молекулы при этом не очень важна, то мы всегда можем заменить ее в формуле символом R.

## Углеродные циклы

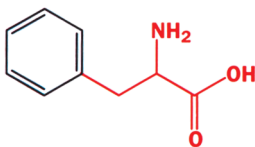
Циклы из атомов также часто встречаются как фрагменты в органических структурах. Возможно, вы слышали известную историю об Августе Кекуле, который впервые изобразил бензол в виде циклической структуры, когда



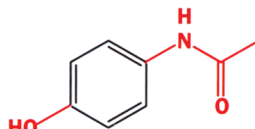


Сон Кекуле о змее послужил основой для изображенного на полях рисунка, который появился в специальном издании немецкого химического журнала *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* в 1886 г.

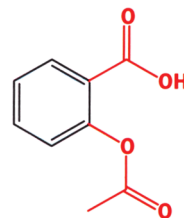
во сне увидел змею, кусающую себя за хвост. Бензольное кольцо уже встречалось нам в структурах фенилаланина и аспирина. Такое же кольцо присутствует и в парацетамоле.



фенилаланин

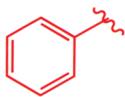


парацетамол

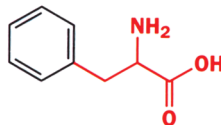


аспирин

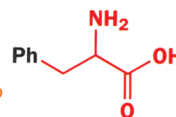
Когда, бензольное кольцо присоединено к молекуле только *одним* атомом углерода (как в фенилаланине, но не в парацетамоле или аспирине), мы называем его «фенильной группой» и обозначаем символом органического элемента Ph.



фенильная группа (Ph)

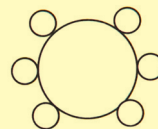


эквивалентно



### Бензол имеет циклическую структуру

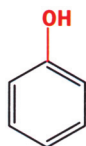
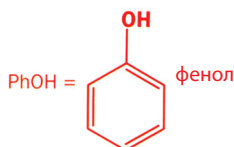
В 1865 г. Август Кекуле представил доклад в Парижской Академии Наук, в котором предложил циклическую структуру бензола. По его словам, он увидел ее во сне. Однако был ли Кекуле первым, кто предположил, что бензол имеет циклическую структуру? Некоторые считают, что первым это сделал школьный учитель из Австрии Джозеф Лошмидт. В 1861 г., за четыре года до Кекуле, Лошмидт опубликовал книгу, в которой он изобразил бензол в виде набора циклов. Сейчас неясно, кто же в действительности был первым – Кекуле или Лошмидт, а может быть, шотландец Арчибальд Купер.



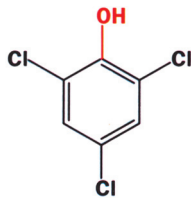
Любое соединение, содержащее бензольное кольцо или аналогичную (см. гл. 7) циклическую систему, обычно называют «ароматическим». Символ Ph всегда означает группу  $C_6H_5$ . Для обозначения любого замещенного фенильного кольца (фенил, в котором один или несколько атомов водорода замещены другими группами) используют символ Ar (арил).

Например, формула PhOH всегда изображает фенол  $C_6H_5OH$ , а формула ArOH может означать фенол, 2,4,6-трихлорфенол (антисептик ТХФ), парацетамол (а также многие другие замещенные фенолы). Подобно тому как R обозначает любую алкильную группу, Ar обозначает любую арильную группу.

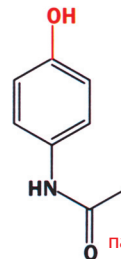
► Конечно, Ar также обозначает аргон. Но существует всего несколько соединений аргона, поэтому перепутать значения этого символа практически невозможно.



фенол



2,4,6-трихлорфенол



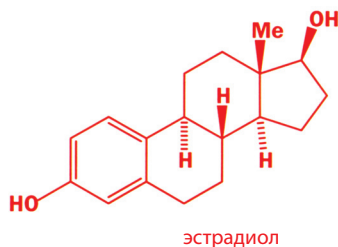
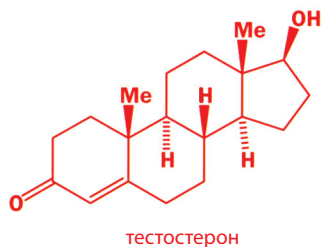
парацетамол

Соединение, известное как мускон, было синтезировано в лаборатории относительно недавно. Оно имеет пикантный аромат, который в основ-

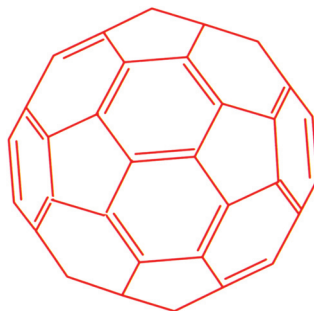
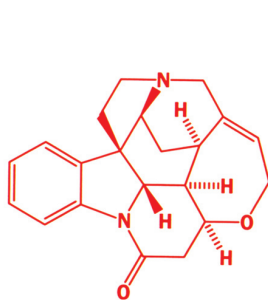


ном обуславливает в запахах мускуса. До того как химики определили его структуру и осуществили синтез, единственным источником мускуса был мускусный олень. в результате мускусных оленей почти истребили, и сейчас они находятся на грани исчезновения. Скелет мускона составляет 13-членный цикл из атомов углерода.

Скелет стероидных гормонов содержит несколько (обычно четыре) циклов, соединенных вместе общими ребрами. Ниже представлены структуры тестостерона и эстрадиола, важных половых гормонов (мужского и женского соответственно).



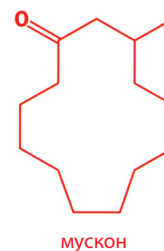
Некоторые циклические структуры намного сложнее. Сильный яд стрихнин имеет скелет, похожий на спутанный клубок соединенных между собой циклов.



Выше показана одна из наиболее элегантных циклических структур, известная под названием «бакминстерфуллерен». Она образована только 60 атомами углерода, соединенными в циклы, которые собраны в полую сферу, напоминающую по виду футбольный мяч. Сосчитав число связей при каждом атоме углерода, вы увидите, что каждый атом имеет четыре такие связи, т. е. нет необходимости добавлять атомы водорода. Брутто-формула этого соединения  $C_{60}$ . Заметьте, что сразу нельзя увидеть все его атомы, так как некоторые из них находятся по другую сторону сферы.

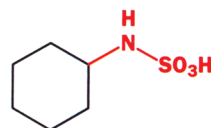
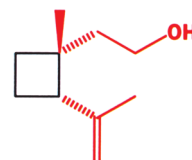
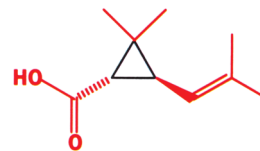
Названия циклических соединений, образованных атомами углерода, начинаются с префикса «цикло», после которого следует название углеродной цепи с тем же числом атомов углерода.

Хризантемовая кислота (1) входит в состав природных пестицидов, известных под общим названием пиретрины, и содержит циклопропановое кольцо (пример такого соединения был приведен в гл. 1). Пропан – это углеводород, содержащий три атома углерода. Следовательно, циклопропан представляет собой трехчленный цикл. Грандизол (2) – феромон, выделяемый самцами долгоносика для привлечения самок – содержит в структуре циклобутановое кольцо. Бутан – углеводород, содержащий четыре атома углерода. Следовательно, циклобутан – это четырехчленный цикл. Цикламат (3),



### Бакминстерфуллерен

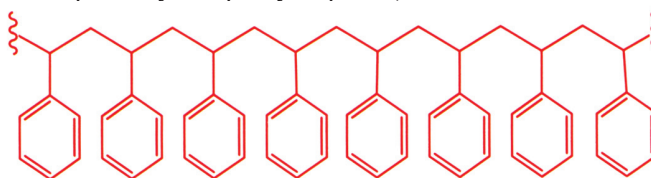
Бакминстерфуллерен был назван так в честь американского изобретателя и архитектора Ричарда Бакминстера Фуллера, который впервые применил в строительстве формы, известные как «геодезические купола».



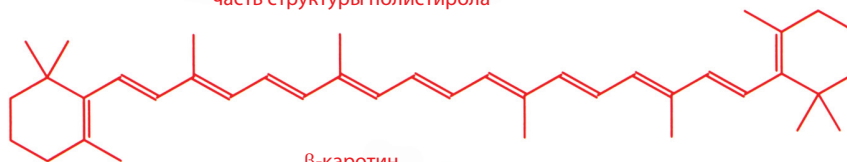
ранее использовавшийся как искусственный заменитель сахара, содержит циклогексановое кольцо. Гексан – углеводород, содержащий шесть атомов углерода, и, следовательно, циклогексан – это шестичленный цикл.

### Разветвленные цепи

Углеродный скелет редко состоит из одного кольца или одной цепи. Чаще всего он имеет одно или несколько мест разветвления. Циклы, цепи и разветвления соединяются в структуры, подобные, например, структурам морского токсина палитоксина (мы познакомимся с ним в начале этой главы), полистирола (полимера, состоящего из шестичленных циклов, «свисающих» с линейной углеродной цепи) или  $\beta$ -каротина (соединения, обуславливающего оранжевую окраску моркови).

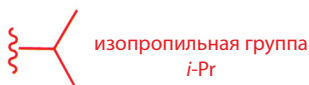


часть структуры полистирола



$\beta$ -каротин

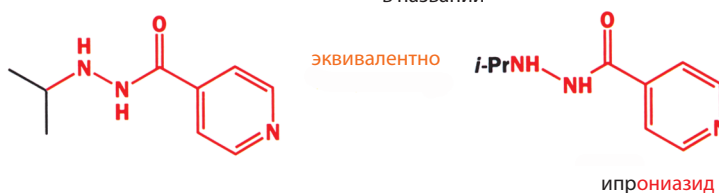
Как и короткие линейные углеродные цепи, некоторые разветвленные короткие углеродные цепи имеют свои тривиальные названия и символы. Наиболее часто встречается изопропильная группа. Диизопропиламид лития (обозначаемый LDA или ЛДА) – сильное основание, широко используемое в органическом синтезе.



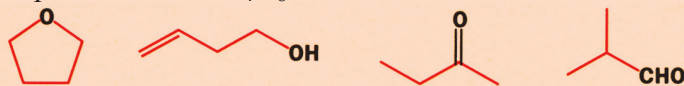
■ «Изопропил» сокращенно обозначают как *i*-Pr (изо-Pr), *i*Pr или Pr<sup>*i*</sup>. В этой книге мы используем первое обозначение, хотя в иных источниках вы можете встретить и другие варианты.

Обратите внимание, что «пропил», являясь частью названия «изопропил», показывает, что заместитель по-прежнему содержит три атома углерода, но они соединены между собой иным образом. Иначе говоря, изопропил изомерен линейной пропильной группе. Иногда во избежание возможных ошибок неразветвленные алкильные группы называют *n*-алкильными (например, *n*-Pr, *n*-Bu), где «*n*» обозначает «нормальный», чтобы отличить их от разветвленных аналогов.

Ипрониазид, используемый в качестве антидепрессанта, содержит *i*-Pr как в структуре, так и в названии

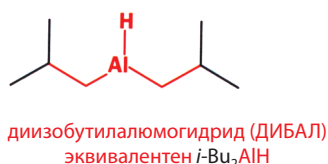


- **Изомерами** называют молекулы, содержащие одно и то же число атомов каждого типа, но отличающиеся порядком их связывания. Например, *n*-пропанол (*n*-PrOH) и изопропанол (*i*-PrOH) являются изомерными спиртами. Изомеры могут содержать не только одинаковые, но и разные функциональные группы. Так, все приведенные ниже соединения являются изомерами состава  $C_4H_8O$ .

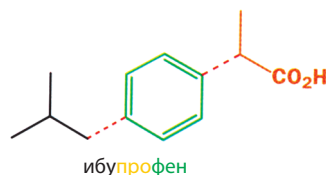


В изобутильной группе (*изо*-Bu, *i*-Bu), группа  $CH_2$  соединена с группой *i*-Pr, т. е. это: *i*-Pr $CH_2$ –.

Две изобутильные группы присутствуют в восстанавливающем реагенте диизобутилалюмогидриде (ДИБАЛ).



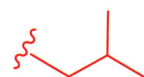
Обезболивающее вещество ибупрофен (продаваемое под торговой маркой Nurofen®) также содержит изобутильную группу.



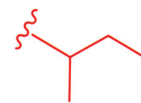
Существуют еще два изомера бутильной группы. Оба они имеют сходные названия и сокращения. *втор*-Бутильная группа (*втор*-бутил, *s*-Bu) содержит метильную и этильную группы, присоединенные к одному атому углерода. Она присутствует в структуре *втор*-бутиллития – литийорганического соединения, используемого для введения атомов лития в органические молекулы.



*трет*-Бутильная группа (*трет*-бутил, *t*-Bu) содержит три метильные группы, присоединенные к одному атому углерода. Две *трет*-бутильные группы присутствуют в «бутилированном гидрокситолуоле» (BHT) – антиоксиданте, добавляемом для лучшей сохранности в некоторые пищевые продукты.



изобутильная группа  
*i*-Bu



*втор*-бутильная группа  
*s*-Bu

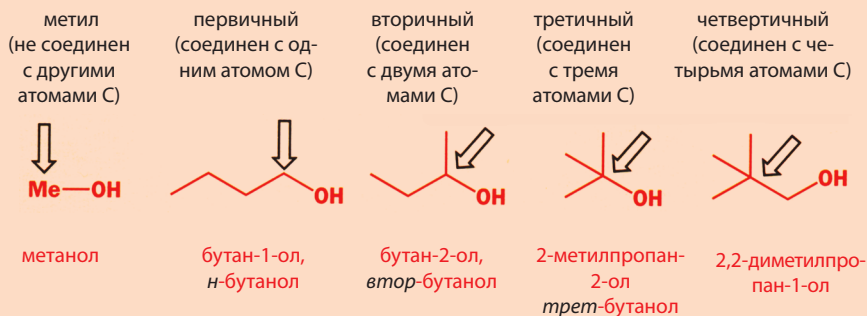


*трет*-бутильная группа  
*t*-Bu

■ Заметьте, что название ибупрофен содержит три составляющих: «ибу» (от *i*-Bu, сокращение для группы изобутил) + «про» (пропил, соответствует выделенному желтым трехуглеродному фрагменту) + «фен» (фенильное кольцо). Далее в этой главе мы узнаем, как соединения получают свои названия.

### • Первичный, вторичный и третичный

Префиксы *втор-* и *трет-* являются сокращениями от «вторичный» и «третичный». Они характеризуют атом углерода, к которому присоединены функциональные группы, например:



Первичный атом углерода соединен только с одним другим атомом углерода, вторичный – с двумя другими атомами углерода и т. д. Таким образом, существуют пять типов углеродных атомов.

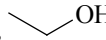
Такие названия углеродных скелетов полезны не только в тех случаях, когда вам нужно обсуждать их химию в разговоре с другими химиками или при письменном оформлении результатов ваших исследований. Они также несут в себе некоторую фундаментальную информацию о молекуле. Мы будем использовать их при описании различных реакций.

На этом мы завершаем краткий «архитектурный тур» по молекулярным ансамблям, построенным природой и человеком. Это только введение в круг углеродных скелетов, с которыми вы встретитесь далее в этой и других главах книги. К счастью, какими бы сложными ни были углеродные скелеты, они служат в основном носителями функциональных групп. А функциональные группы, в общем, ведут себя практически одинаково в любой молекуле. Теперь необходимо дать вам начальное представление о некоторых функциональных группах и объяснить, почему их свойства являются ключом к пониманию органической химии.

Этому и посвящена следующая часть данной главы.

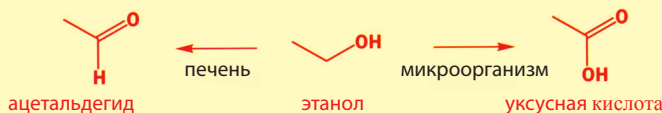
### Функциональные группы

Возьмем газ этан, который можно представить формулами  $\text{CH}_3\text{CH}_3$  или  $\text{EtH}$ , или даже просто линией —, хотя последняя вряд ли похожа на химическую формулу. Пропустим его через растворы кислоты, основания, окисляющего или восстанавливающего реагента, т. е. фактически через раствор любого химического соединения. Этан останется неизменным. Практически единственное, что можно с ним сделать, — это сжечь его.

Напротив, этанол, который изображают формулами  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , , или чаще всего  $\text{EtOH}$ , не только горит, но также реагирует с кислотами, основаниями и окислителями.

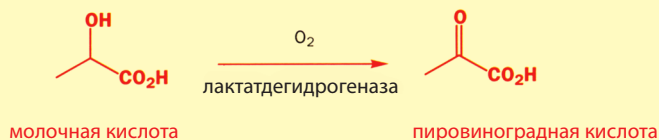
### Этанол

Взаимодействие этанола с окислителями превращает вино в винный уксус и приводит к постепенному протрезвлению пьяного. В обоих случаях окислителем является кислород воздуха, причем в живых организмах реакция катализируется ферментами. Окисление этанола микроорганизмами, которое происходит в вине, оставленном на открытом воздухе, приводит к образованию уксусной кислоты (этановой кислоты), а при окислении этанола в печени образуется ацетальдегид (этаналь).



### Окисление и метаболизм в организме человека

Окисление спиртов – важная часть процессов метаболизма в организме человека, поскольку позволяет обезвредить не только этанол, но и другие токсичные соединения, содержащие OH-группу. Например, молочная кислота, образующаяся в мышцах при интенсивной работе, окисляется ферментом лактатдегидрогеназой в метаболически полезную пировиноградную кислоту.



Различие между этаном и этанолом заключается в наличии в последнем функциональной группы – группы –OH (гидроксильной группы). Химические свойства этанола (способность реагировать с кислотами, основаниями и окислителями) обусловлены присутствием в молекуле гидроксильной группы, поскольку и другие соединения, содержащие группу –OH (иными словами, другие спирты), обладают аналогичными свойствами независимо от их углеродного скелета.

Понимание сущности функциональных групп даст вам ключ к пониманию всей органической химии. Приступая к обсуждению некоторых наиболее важных функциональных групп, мы не будем здесь подробно рассматривать свойства каждой из них. Этому посвящены гл. 5 и последующие главы. Ваша задача на этой стадии – научиться опознавать функциональные группы, когда они появляются в структуре, и выучить их названия. Классы соединений, содержащие некоторые функциональные группы, также имеют свои названия. Например, соединения, содержащие гидроксильную группу, называют спиртами. Выучите эти названия, так как они важнее, чем систематические названия индивидуальных соединений. Мы расскажем вам понемногу о каждой группе, чтобы вы получили некоторое представление о ее характере.

### Алканы не содержат функциональных групп

Алканы – простейший класс органических молекул – не содержат функциональных групп. Реакционная способность алканов чрезвычайно низка, и поэтому химикам-органикам они кажутся скучными. Однако их низкая реакционная способность может быть и плюсом. Алканы, например пентан или гексан, часто используются в качестве растворителя, особенно для очистки органических соединений. Практически единственная постоянно используемая реакция алканов – горение: метан, пропан и бутан используются





в быту как топливо. А бензин представляет собой смесь алканов, в которой основным компонентом является изооктан<sup>1)</sup>.

### Алкены (иногда называемые олефинами) содержат двойные связи $C=C$

Может показаться странным, что в качестве функциональной группы в молекуле мы выделяем двойную связь  $C=C$ . Но, как вы увидите позднее, связи  $C=C$  столь же сильно меняют реакционную способность органической молекулы, как и функциональные группы, в состав которых входят, например, атомы кислорода или азота. Некоторые соединения, синтезируемые растениями и используемые парфюмерами (см. гл. 1), являются алкенами. Так, пинен имеет запах, напоминающий запах соснового леса, а лимонен пахнет цитрусовыми.

Вы уже встречались с оранжевым пигментом  $\beta$ -каротином. В основе его структуры 11 двойных связей  $C=C$ . Окрашенные органические соединения часто содержат цепи таких двойных связей  $C=C$ . В гл. 7 вы узнаете, чем это вызвано.



#### ▶ Насыщенные и ненасыщенные атомы углерода

В молекуле алкана каждый атом углерода соединен с четырьмя другими атомами (C и/или H). Он больше не может образовывать новые связи, поэтому такие атомы углерода называют **насыщенными**. В молекуле алкена каждый из атомов углерода, образующих двойную связь  $C=C$ , соединен только с тремя атомами. Поэтому каждый такой атом углерода может образовать еще одну новую связь с другим атомом. Такие атомы углерода называют **ненасыщенными**. Итак, атомы углерода, соединенные с четырьмя другими атомами, являются насыщенными, а атомы углерода, соединенные с тремя, двумя или одним атомом, – ненасыщенными.

### Алкины содержат тройные связи $C\equiv C$

Подобно двойным связям  $C=C$ , тройные связи  $C\equiv C$  придают органическим молекулам специфическую реакционную способность. Поэтому тройную связь  $C\equiv C$  также можно называть функциональной группой. Алкины имеют линейную структуру, поэтому мы рисуем их так, чтобы четыре атома углерода располагались на прямой линии. Алкины не столь широко распространены в природе, как алкены. В 80-х гг. XX в. была открыта группа противоопухолевых препаратов, представляющих собой соединения, содержащие тройные связи  $C\equiv C$ . К их числу относится, например, каличеамицин. Высокая реакционная способность, обусловленная наличием тройных связей в структуре, позволяет каличеамицину атаковать ДНК и препятствовать размножению раковых клеток. Впервые в этой книге мы рисуем молекулу



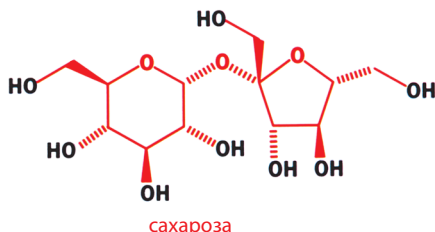
<sup>1)</sup> В действительности современная химия алканов весьма богата и разнообразна. В нефтеперерабатывающей промышленности широко применяются реакции термического и каталитического крекинга алканов, реакции селективного окисления некоторых из них. В последние годы найдены катализаторы, которые позволяют осуществлять превращение алканов в функциональные производные в относительно мягких условиях. – Прим. ред.



в трех измерениях с двумя связями, пересекающимися друг друга. Понятна ли вам ее пространственная структура?

### Спирты ( $R-OH$ ) содержат гидроксильную группу ( $OH$ )

Мы уже говорили о гидроксильной группе, которая присутствует в этаноле и других спиртах. Молекулы углеводов (сахаров) просто усыпаны гидроксильными группами. Сахароза, например, содержит 8 таких групп (трехмерное изображение молекулы сахарозы было дано в гл. 1).



Молекулы, содержащие гидроксильные группы, обычно растворимы в воде. Поэтому живые организмы часто присоединяют остатки сахаров, содержащие гидроксильные группы, к гидрофобным органическим соединениям, что позволяет перевести их в клетке в растворенное состояние. Например, калиеамицин содержит остатки молекул сахаров. Детоксикация органических соединений в печени осуществляется путем их последовательного гидроксирования, т. е. введения в молекулу групп  $OH$  до тех пор, пока соединение не станет водорастворимым. После этого оно выводится из организма с калом или мочой.

### Простые эфиры ( $R^1-O-R^2$ ) содержат алкоксигруппы ( $-OR$ )

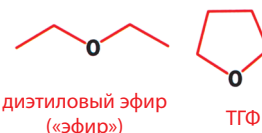
Название **простой эфир** относится к любому соединению, которое содержит две алкильные (арильные) группы, соединенные через атом кислорода. Название «эфир» также используется как тривиальное название диэтилового эфира ( $Et_2O$ ), подобно тому как спиртом называют в повседневной практике этанол. Диэтиловый эфир – горючий растворитель, который кипит уже при  $35^\circ C$ . Он используется также в качестве анестетика.

Напоминаем, что  $R$  может обозначать любую алкильную или арильную группу.

Если необходимо изобразить формулу, содержащую более одного радикала  $R$ , мы нумеруем  $R$ , обозначая их  $R^1$ ,  $R^2$ ... Таким образом, формула  $R^1-O-R^2$  обозначает простой эфир с двумя разными неизвестными алкильными группами. (Здесь неправильно было бы использовать подстрочные индексы:  $R_1$ ,  $R_2$ ..., поскольку такая запись означает скорее число заместителей: 1  $R$ , 2  $R$  и т. д.)

### Бреветоксин В

Бреветоксин В – представитель семейства полиэфиров. Он был обнаружен в морских жгутиковых *Gymnodinium breve* (отсюда и его название), которые время от времени размножаются с огромной скоростью и создают «красные потоки» около побережья Мексиканского залива. Рыбы умирают целыми косяками, погибают даже люди, которые ели прибрежную рыбу, питавшуюся этими красными скоплениями. Бреветоксины иногда называют убийцами. Их действие обусловлено присутствием большого количества атомов кислорода, которые препятствуют нормальному метаболизму с участием ионов натрия ( $Na^+$ ).



Еще один часто используемый лабораторный растворитель называют «петролейным эфиром». Не путайте его с диэтиловым эфиром! Петролейный эфир на самом деле представляет собой не эфир, а смесь алканов. «Эфир», согласно Оксфордскому словарю, означает «чистое небо, верхняя его область за облаками», а потому используется также для обозначения всего легкого, воздушного, летучего.

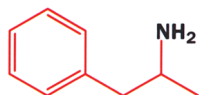


Тетрагидрофуран (ТГФ) – другой часто используемый растворитель, который по своей структуре является простым циклическим эфиром.

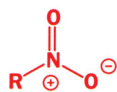
Бреветоксин В – замечательное природное органическое соединение, которое было синтезировано в лаборатории в 1995 г. С помощью эфирных функциональных групп в его структуре построены циклы размером от 6 до 8 атомов.



путресцин



амфетамин



нитрогруппа

атом азота не может иметь  
пять связей!



неправильная структура для  
обозначения нитрогруппы

■ Эти соединения известны также как галогеналканы (фторалканы, хлоралканы, бромалканы и иодалканы).

► Поскольку алкилгалогениды обладают сходными свойствами, химики используют еще одно обозначение «органического элемента» X в качестве удобной замены символов Cl, Br или I (а иногда и F). Таким образом, R-X может обозначает любой алкилгалогенид.

### Амины ( $R-NH_2$ ) содержат аминогруппу ( $NH_2$ )

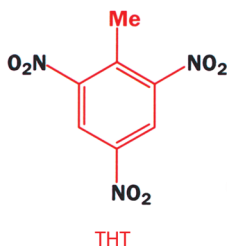
Мы уже встречались с аминогруппой в молекулах аминокислот. Именно эта группа обуславливает основные свойства аминокислот. Амины часто сильно пахнут рыбой. Особенно неприятен запах путресцина. Путресцин образуется также при гниении мяса. Многие соединения, воздействующие на нервную систему, также являются аминами. Например, амфетамин обладает сильным стимулирующим действием на центральную нервную систему.

### Нитросоединения ( $R-NO_2$ ) содержат нитрогруппу ( $NO_2$ )

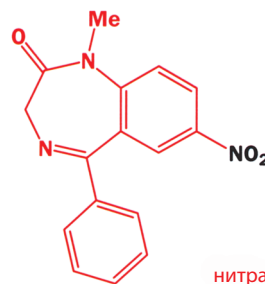
Нитрогруппу часто неправильно рисуют с пятью связями при атоме азота. В гл. 5 вы узнаете, почему образование пяти связей для азота невозможно. Рисуя нитрогруппу, помните об этом. Лучше напишите просто  $NO_2$ , и будете правы!

Присутствие нескольких нитрогрупп в одной молекуле может сделать вещество нестабильным и даже способным взрываться. Так, три нитрогруппы содержатся в молекуле наиболее известного из взрывчатых веществ – взрывающегося при ударе тринитротолуола (ТНТ).

Но функциональные группы не следуют каким-либо стереотипам. Так, нитразепам также содержит нитрогруппу, но это соединение продается под торговой маркой Mogadon® как снотворное.



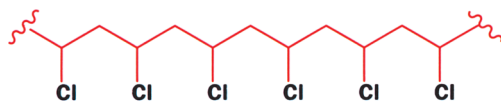
ТНТ



нитразепам

### Алкилгалогениды (фториды $R-F$ , хлориды $R-Cl$ , бромиды $R-Br$ или иодиды $R-I$ ) содержат в качестве функциональной группы фтор, хлор, бром или иод

Эти четыре функциональные группы имеют похожие свойства, хотя и отличаются по реакционной способности. Алкилиодиды – самые реакционноспособные, а алкилфториды наименее активны. ПВХ (поливинилхлорид) – один из наиболее широко используемых полимеров. Он содержит атом хлора как функциональную группу на каждом втором атоме углерода линейного углеродного скелета, а вот метилиодид – опасный канцероген, так как он реагирует с ДНК и может вызывать в них мутации.



фрагмент структуры ПВХ

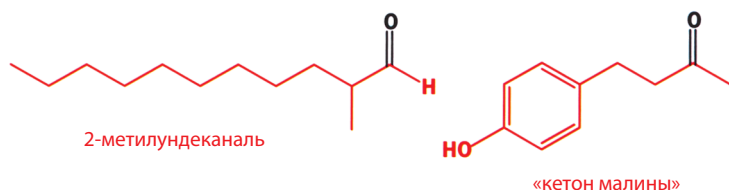
■  $-CHO$  используется для обозначения альдегидной функции



Когда мы рисуем формулу альдегида  $R-CHO$ , атомы  $C$  и  $H$  необходимо написать, поскольку они являются частью функциональной группы. Это важный пример того, что иногда следует игнорировать принцип 3 при написании структурных формул. Еще один важный момент: всегда пишите  $R-CHO$ , а не  $R-COH$ , так как последняя формула слишком напоминает формулу спиртов.

### Альдегиды ( $R-CHO$ ) и кетоны ( $R^1-CO-R^2$ ) содержат карбонильную группу $C=O$

Альдегиды могут образовываться при окислении спиртов. Так, детоксикация этанола, приносимого потоком крови, в печени фактически происходит в результате первоначального окисления его в ацетальдегид (этаналь,  $CH_3CHO$ ). Ацетальдегид, попадая в кровь вызывает похмелье. Часто альдегиды имеют приятный запах: например, 2-метилундеканаль является основным компонентом классических духов Chanel N° 5™, а «кетон малины» – основное вещество, придающее запах и вкус ягодам малины.

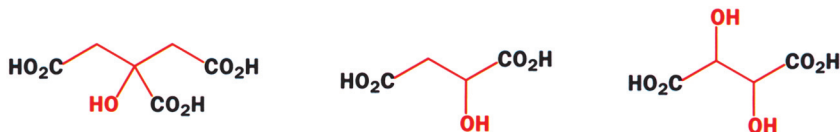


2-метилундеканаль

«кетон малины»

### Карбоновые кислоты ( $R-CO_2H$ ) содержат карбоксильную группу $CO_2H$

Как видно уже из названия соединений этого класса, карбоновые кислоты содержат кислотную группу и реагируют с основаниями, образуя соответствующие соли в результате потери протона. Пригодные в пищу карбоновые кислоты имеют специфический вкус. Некоторые из них были обнаружены во фруктах: лимонная, яблочная и винная кислоты были найдены соответственно в лимонах, яблоках и винограде.



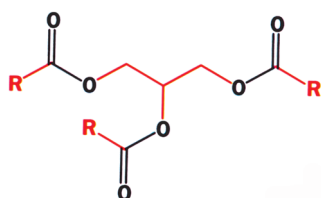
лимонная кислота

яблочная кислота

винная кислота

### Сложные эфиры ( $R^1-CO_2R^2$ ) содержат карбоксильную группу с дополнительной алкильной группой ( $CO_2R$ )

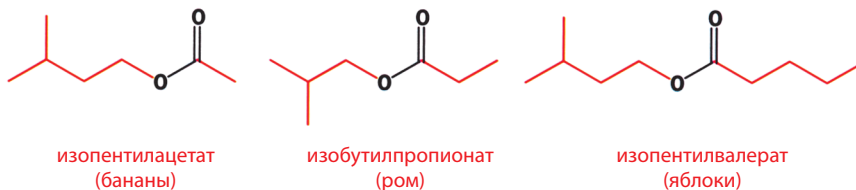
Жиры – это сложные эфиры, содержащие по три сложноэфирные группы. Они образуются в организме при конденсации глицерина (соединения с тремя гидроксильными группами) с тремя молекулами жирной кислоты.



молекула жира ( $R$  = длинная алкильная цепь)

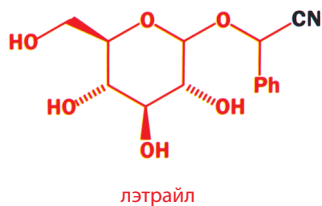
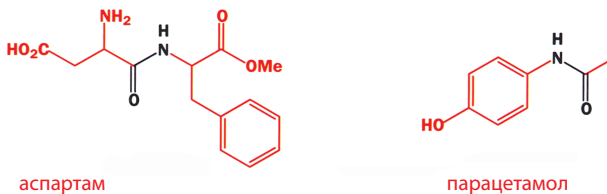
■ Термины «насыщенные жиры» и «ненасыщенные жиры» относятся к тем случаям, когда группа  $R$  является насыщенной (не содержит двойных связей  $C=C$ ) или ненасыщенной (содержит двойные связи  $C=C$ ) соответственно (см. пояснение на полях на с. 48). Жиры, содержащие группы  $R$  с несколькими двойными связями (например, если сложный эфир образован из линолевой кислоты, о которой шла речь в начале этой главы), называются «полиненасыщенными».

Другие, более летучие сложные эфиры имеют приятный фруктовый запах и вкус. Ниже приведены формулы трех сложных эфиров, обуславливающих вкус и запах бананов, рома и яблок соответственно.



### Амиды ( $R\text{-CONH}_2$ , $R^1\text{-CONHR}^2$ или $R^1\text{-CONR}^2R^3$ ).

Типичными амидами являются белки. Они образуются, когда карбоксильная группа одной аминокислоты конденсируется с аминогруппой другой аминокислоты с образованием амидной связи (амидную связь также называют пептидной связью.) Одна молекула белка может содержать сотни амидных связей. Другой амид, аспартам, синтетический заменитель сахара (коммерческое название NutraSweet®), состоит из двух аминокислот: аспарагиновой кислоты и фенилаланина, соединенных одной амидной связью. Парацетамол также является амидом.



### Нитрилы (цианиды, $R\text{-CN}$ ) содержат цианогруппу $\text{-C}\equiv\text{N}$ .

Нитрильную группу можно ввести в молекулу реакцией алкилгалогенидов с цианидом калия. Свойства органических нитрилов принципиально отличаются от свойств неорганических цианидов, обладающих летальным действием. Например, лэтрайл – нитрил, который экстрагировали из косточек абрикосов, исследовался как лекарство против рака. Позднее, однако, было предложено заменить название лэтрайл другим, похожим по звучанию, – лайэтрайэл («liar-trial», лживый опыт), поскольку результаты клинических испытаний этого вещества, как выяснилось, были фальсифицированы!

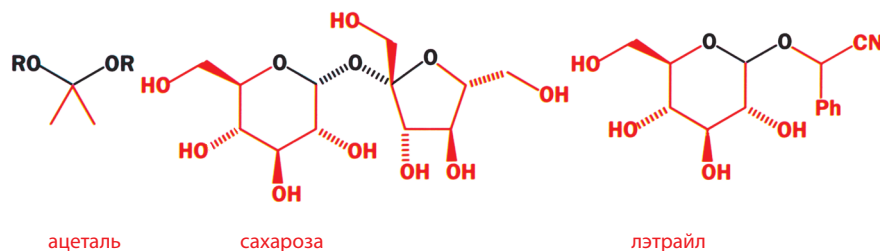


### Ацилхлориды ( $R\text{-COCl}$ )

Ацилхлориды – реакционноспособные соединения, используемые для получения сложных эфиров и амидов. Это производные карбоновых кислот, в которых группа  $\text{-OH}$  заменена на  $\text{-Cl}$ . Их реакционная способность слишком высока, поэтому в природе они не встречаются.

### Ацетали

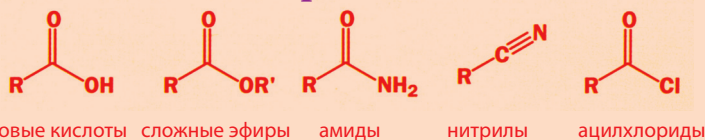
Ацетали – соединения, в которых два атома кислорода соединены одинарной связью с одним и тем же атомом углерода. Многие сахара являются ацеталами, в том числе и лэтрайл, о котором шла речь выше.



## Атомы углерода, несущие функциональные группы, можно классифицировать по уровню окисления

Все функциональные группы различны, но степень различий может быть разной. Например, структуры карбоновой кислоты, сложного эфира и амида очень похожи, в каждом случае атом углерода функциональной группы связан с двумя **гетероатомами**, причем одна связь является двойной. Вы узнаете в гл. 12, что это сходство в структурах отражается и в реакциях соединений этих трех типов, а также позволяет осуществлять взаимопревращения между ними. Карбоновые кислоты, сложные эфиры и амиды могут быть превращены друг в друга действием простых реагентов, таких как вода, спирты или амины, в присутствии соответствующего катализатора. Чтобы превратить их в альдегиды или спирты требуется иной тип реагентов – восстановители (реагенты, с помощью которых можно присоединить атомы водорода). Атомы углерода, несущие функциональные группы, могут превращаться друг в друга без участия восстанавливающих или окисляющих реагентов, если они имеют один и тот же уровень окисления. В данном случае этот уровень окисления можно назвать «уровнем окисления карбоновой кислоты».

### • Уровень окисления карбоновой кислоты



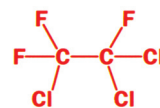
Фактически амиды легко можно превратить в нитрилы дегидратацией (удалением воды), поэтому мы должны приписать атому углерода нитрильной группы тот же уровень окисления, что и для карбоновых кислот, сложных эфиров и амидов. Вы, по-видимому, уже заметили структурное сходство между этими четырьмя функциональными группами, которое можно использовать для определения их уровня окисления. Во всех четырех случаях атом углерода имеет *три* связи с гетероатомами и только одну связь с С или Н. Неважно, сколько гетероатомов в молекуле, важно, сколько связей с ними имеет данный атом углерода. Учитывая это, оба атома углерода во фреоне-113 имеют уровень окисления карбоновой кислоты. Фреон-113 применяется в производстве аэрозолей и в качестве охлаждающей жидкости в рефрижераторах, однако в настоящее время его использование запрещено и сокращается, так как было установлено, что он вызывает разрушение озонового слоя.

В альдегидах и кетонах один атом углерода связан с гетероатомами двумя связями. Говорят, что они имеют «уровень окисления альдегида». Широко применяемый в лаборатории растворитель дихлорметан также имеет две

► **Гетероатомом** называют любой атом, кроме С и Н

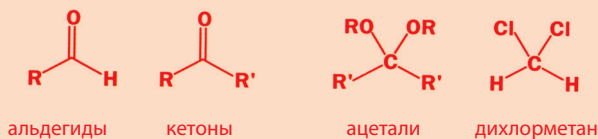
Вы видели, что соединения с функциональными группами по своим свойствам существенно отличаются от алканов. Подобные отличия наблюдаются в том случае, когда в молекуле содержится меньше атомов водорода, чем в алкане (алкены, алкины), или когда в молекуле, помимо атомов С и Н, имеются другие атомы. Обычно для обозначения всех «других» атомов используется термин гетероатомы. **Гетероатом** – это любой атом органической молекулы, кроме С и Н.

► Не путайте **уровень** окисления со **степенью** окисления и валентностью. Во всех этих соединениях валентность углерода равна 4.



фреон-113

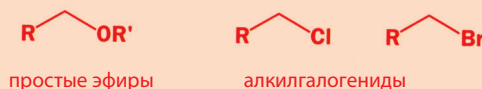
### • Уровень окисления альдегида



связи атома углерода с гетероатомами, т. е. он тоже содержит атом углерода с уровнем окисления альдегида. То же самое можно сказать и об ацеталах.

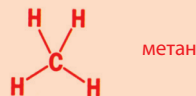
Спирты, простые эфиры и алкилгалогениды содержат атом углерода, имеющий одну одинарную связь с гетероатомом. Мы приписываем им «уровень окисления спирта»; все они легко получаются из спиртов без применения реакций окисления или восстановления.

### • Уровень окисления спирта



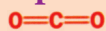
Мы должны включить в этот ряд также простые алканы, которые не имеют связей с гетероатомами, и приписать им «уровень окисления алкана».

### • Уровень окисления алкана

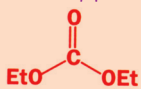


Особую небольшую группу составляют соединения, содержащие атом углерода с четырьмя связями с гетероатомами. Они родственны диоксиду углерода ( $\text{CO}_2$ ), и поэтому их называют соединениями с уровнем окисления диоксида углерода.

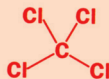
### • Уровень окисления диоксида углерода



диоксид углерода



диэтилкарбонат, полезный реагент для присоединения сложноэфирных групп



тетрахлорметан, ранее использовался как растворитель для химистики









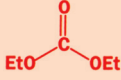
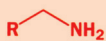

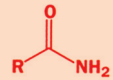



«фреон-12», один из фреонов, применяющихся в производстве аэрозолей и в качестве охлаждающей жидкости в рефрижераторах; вызывает разрушение озонового слоя Земли

Алкены и алкины, очевидно, трудно отнести к какой-либо из этих категорий, так как они не содержат гетероатомов. Алкены могут быть получены из спиртов реакцией дегидратации без окисления или восстановления, поэтому разумно поместить их в колонку спиртов. Аналогично, алкины и альдегиды связаны между собой реакциями гидратации/дегидратации без окисления или восстановления.

## Как образуются названия соединений

Каждый раз, рассказывая о том или ином соединении, мы приводили его название. Во многих случаях названия, которые мы использовали (палитоксин, мускон, бреветоксин...), очень просты по сравнению со сложностью соответствующей молекулы и не связаны с ее структурой или с наличием

Таблица 2.2 Важные функциональные группы и уровни окисления

Нет связей с гетероатомами	Связь с одним гетероатомом	Две связи с гетероатомами	Три связи с гетероатомами	Четыре связи с гетероатомами
Уровень окисления алкана	Уровень окисления спирта	Уровень окисления альдегида	Уровень окисления карбоновой кислоты	Уровень окисления диоксида углерода
 алканы	 спирты	 альдегиды	 карбоновые кислоты	 диоксид углерода
	 простые эфиры	 кетоны	 сложные эфиры	 диэтилкарбонат
	 амины	 ацетали	 амиды	 алкилгалогениды
 алкилгалогениды			 нитрилы	
 алкены		 алкины	 ацилхлориды	

в ней функциональных групп. Эти три названия происходят от названий организмов, из которых соединения были впервые выделены. Их называют **тривиальными названиями**, поскольку они используются в ежедневном научном общении. Здесь термин «тривиальный» вовсе не означает, что вещество не представляет интереса или ценности.

Названия, подобные этим, удобно приписать известным соединениям, которые широко используются и часто упоминаются химиками, биологами, врачами, хирургами, парфюмерами и т. д. Однако в настоящее время известно свыше 16 миллионов органических соединений, и всем этим соединениям нельзя дать такие простые названия, потому что невозможно запомнить столько тривиальных названий. По этой причине Международный союз теоретической и прикладной химии (ИЮПАК) разработал **систематическую номенклатуру**; это набор правил, дающих возможность приписать каждому соединению уникальное название, которое может быть однозначно выведено из его химической структуры. И наоборот, химическая структура соединения может быть однозначно выведена из его систематического названия.

Основная трудность в использовании систематических названий заключается в том, что они часто совершенно непроизносимы для практически любых молекул, исключая самые простые. Поэтому в повседневном общении химики стараются их не применять, а используют смесь систематических и тривиальных названий. Однако важно знать, как именно работают правила систематической номенклатуры. Ниже мы рассмотрим ее основы, а затем перейдем к реальному языку химии.







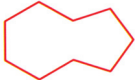

## Систематическая номенклатура

В данном учебнике не хватает места, чтобы объяснить все правила, по которым соединение получает свое систематическое название. Они занимают несколько безнадежно скучных томов. Впрочем, полное знание всех этих правил не столь необходимо, так как компьютеры теперь могут дать название любому сложному соединению. Поэтому мы расскажем здесь о принципах, лежащих в основе систематической номенклатуры. Необходимо понять эти принципы, поскольку они создают базу для понимания названий огромного большинства соединений, не имеющих тривиальных названий.

В систематическом названии можно выделить три части. Первая описывает углеродный скелет молекулы, вторая – функциональные группы, а третья показывает, как функциональные группы соединены с углеродным скелетом.

Мы уже встречались с названиями некоторых простых фрагментов углеводородного скелета (метил, этил, пропи́л и т. д.). Добавление атома водорода к этим алкильным остаткам (радикалам) дает нам алканы, а их названия получаются изменением в названии фрагмента суффикса -ил на -ан. Вы должны твердо запомнить следующие структуры (табл. 2.3).

**Таблица 2.3. Названия углеводородного скелета**

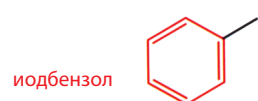
Число атомов углерода	Алкан	Формула алкана	Циклоалкан	Формула циклоалкана
1	Метан	$\text{CH}_4$		
2	Этан	$\text{CH}_3\text{—CH}_3$		
3	Пропан	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	Циклопропан	
4	Бутан	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	Циклобутан	
5	Пентан	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	Циклопентан	
6	Гексан	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	Циклогексан	
7	Гептан	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	Циклогептан	
8	Октан	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	Циклооктан	
9	Нонан	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	Циклононан	
10	Декан	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	Циклодекан	



Название функциональной группы можно добавить к названию углеводородного скелета либо как суффикс, либо как приставку. Некоторые примеры приведены ниже. Важно сосчитать все атомы углерода в цепи, даже если один из них является частью функциональной группы. Так, пентаннитрил имеет формулу  $\text{BuCN}$ .

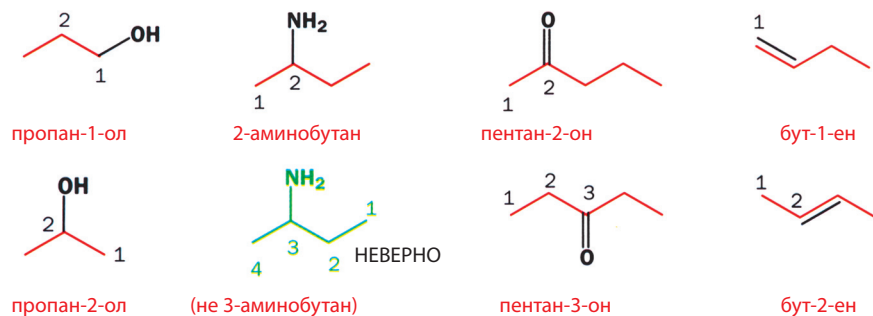


Соединения, в которых функциональная группа соединена с бензольным кольцом, получают названия аналогично.

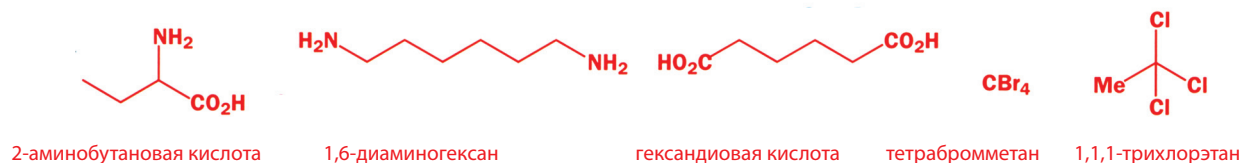


### Цифры, используемые для обозначения положения функциональных групп

В названиях соединений используются цифры в том случае, когда нужно показать, с каким именно атомом углерода соединена функциональная группа. Для приведенных выше соединений ни одно из названий не требует добавления цифр. Проверьте это сами для каждого соединения. При использовании цифр атомы углерода нумеруются с одного конца цепи. В большинстве случаев в зависимости от того, с какого конца цепи начат отсчет, получим две возможные цифры, обозначающие положение заместителя. В таких случаях всегда выбирается меньшее. Ниже приведены некоторые примеры, иллюстрирующие это правило. Обратите внимание на то, что одни функциональные группы входят в название в виде приставок, а другие – как суффиксы; в обоих случаях цифра ставится перед названием функциональной группы.

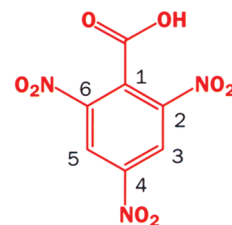


Ниже приведен ряд соединений, содержащих несколько функциональных групп.



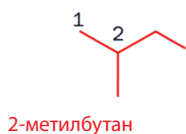
Как и в предыдущих примерах, цифры показывают, как далеко от конца углеродной цепи находится функциональная группа. Нумерация атомов углерода для всех функциональных групп ведется от одного и того же конца цепи. Заметьте, что мы используем приставки ди-, три-, тетра-, если в молекуле присутствует несколько одинаковых функциональных групп.

Для циклических соединений нельзя определить начало или конец цепи, но мы можем использовать цифры, чтобы показать расстояние между двумя функциональными группами. Для этого отсчет начинается от атома углерода, с которым соединена одна из функциональных групп, а далее атомы углерода нумеруются по кругу.

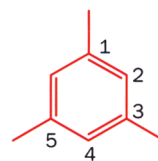


2,4,6-тринитробензойная кислота

Эти правила хорошо работают в случае соединений с углеродными скелетами, содержащими цепи или циклы. Если скелет содержит разветвления, то при построении их названий к алкильным заместителям применяются те же правила, что и к другим функциональным группам.



2-метилбутан



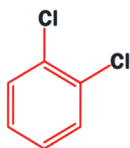
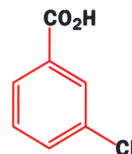
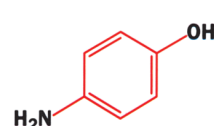
1,3,5-триметилбензол



1-бутилциклопропанол

### орто, мета, пара

Для замещенных бензольных циклов в качестве другого способа обозначения положения заместителей используются термины *орто*-, *мета*- и *пара*-. *орто*-Соединениями называют 1,2-дизамещенные бензолы; *мета*-соединения – это 1,3-дизамещенные бензолы, а *пара*-соединения – 1,4-дизамещенные производные. Некоторые приведенные ниже примеры поясняют этот способ.

1,2-дихлорбензол,  
или *орто*-дихлорбензол,  
или *о*-дихлорбензол3-хлорбензойная кислота,  
или *мета*-хлорбензойная  
кислота,  
или *м*-хлорбензойная кислота4-аминофенол,  
или *пара*-аминофенол  
или *п*-аминофенол

Термины *орто*-, *мета*- и *пара*- часто сокращаются как *о*-, *м*- и *п*-.

Термины *орто*, *мета* и *пара* используются химиками, поскольку их легче запомнить, чем цифры, а также потому, что они имеют химический смысл. Так, «*орто*» показывает, что две группы находятся при соседних атомах цикла даже в том случае, когда их номера отличны от 1 и 2. Это пример

того, что химики не всегда применяют систематическую номенклатуру, а предпочитают пользоваться более удобными тривиальными названиями. Мы расскажем о тривиальных названиях в следующем разделе.

## Как же химики называют соединения?

Правильно называя соединения, мы получаем возможность общения с другими химиками. Но большинство химиков предпочитают использовать при обсуждениях структурные формулы, поэтому правильное их написание более важно, чем знание любой химической номенклатуры. Именно поэтому мы так детально объясняем, как правильно изображать структурные формулы, и даем лишь краткое описание того, как строить названия соединений. Хорошая структурная формула легко понятна, быстро рисуется и ее трудно интерпретировать неправильно.

- Всегда давайте структурную формулу вместе с названием соединения, если только это соединение не является совсем простым, таким, например, как этанол.

Химики постоянно общаются как устно, так и письменно, излагая свои результаты и читая чужие работы. В принципе при этом можно использовать систематические названия, однако на практике полное систематическое название любого соединения, кроме самых простых молекул, слишком сложно для использования в повседневном общении. Поэтому существует несколько альтернатив, большинство из которых основано на совместном применении тривиальных и систематических названий.

### Названия хорошо известных и широко используемых простых соединений

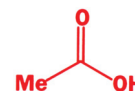
Для многих простых соединений используются тривиальные названия не потому, что их систематические названия очень сложны, а просто в силу привычки. Некоторые вещества известны настолько хорошо, что всегда используются их тривиальные названия.

Это соединение вы уже встречали и можете назвать по систематической номенклатуре этановой кислотой. Но в химической лаборатории каждый назовет его тривиальным названием – уксусной кислотой. Тривиальные названия всегда используются и для других приведенных ниже обычных веществ.



Все приведенные выше (и некоторые другие) тривиальные названия давно известны, вполне понятны и исторически обусловлены. Их труднее перепутать, чем соответствующие систематические названия. «Ацетальдегид» легче отличить от «этанола», чем «этаналь».

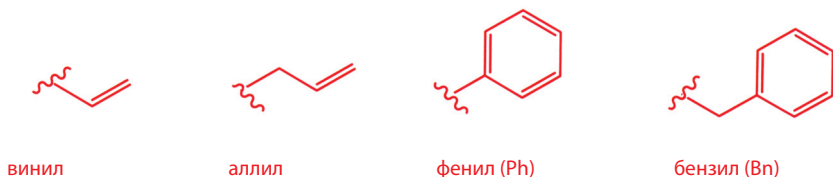
► Будьте внимательны! Термины *орто*, *мета* и *пара* используются в химии не только для обозначения положения заместителей в бензольном кольце. В качестве примеров можно привести следующие названия: *орто*фосфорная кислота, *метастабильные* состояния, *пара*формальдегид. Очевидно, что эти названия не имеют ничего общего с положением заместителя в бензольном кольце.



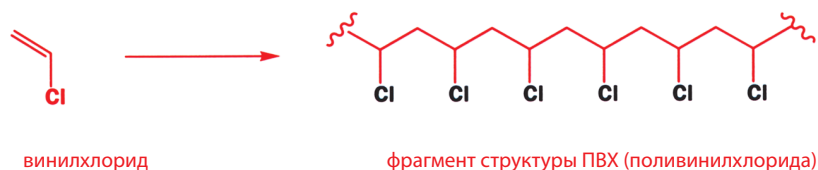
► Нет необходимости запоминать тривиальные названия всех молекул. Но эти 10 соединений столь важны, что их тривиальные названия следует запомнить.

Тривиальные названия также применяются к фрагментам структур, содержащих функциональные группы. И ацетон, и ацетальдегид, и уксусная кислота содержат ацетильную группу ( $\text{MeCO-}$ , этаноил), которую можно также представить сокращенно как  $\text{Ac}$ . Химики часто используют этот символ «органического элемента», записывая формулы уксусной кислоты как  $\text{AcOH}$ , а этилацетата – как  $\text{EtOAc}$ .

Химики постоянно используют специальные названия еще для четырех групп, поскольку они часто встречаются в различных структурах и упоминаются при изучении механизмов реакций. Это винил, аллил, фенил и бензил.



Применение термина «винил» дает возможность химикам использовать простые тривиальные названия, например, для таких веществ, как винилхлорид, полимеризация которого дает поливинилхлорид (ПВХ). Но введение разных названий для винильной и аллильной группы в основном вызвано различиями в их реакционной способности (см. гл. 17).



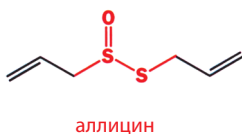
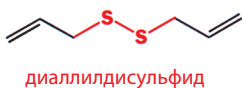
Аллильная группа получила свое название от чеснока (*Allium* sp.), поскольку она является частью структуры соединения, определяющего вкус и запах чеснока.

Аллильная и винильная группы отличаются друг от друга тем, что винильная группа присоединяется к остальной части молекулы непосредственно атомом углерода двойной связи, а аллильная группа – атомом углерода, соседним с двойной связью  $\text{C}=\text{C}$ . Это различие чрезвычайно важно с химической точки зрения: аллильные соединения обычно высокореакционноспособны, в то время как винильные вступают в аналогичные реакции с трудом. По ряду причин аллильная и винильная группа не имеют своего символа «органического элемента»<sup>1)</sup> в отличие от бензильной группы, которая обозначается символом  $\text{Bn}$ . Важно не путать бензильную группу с фенильной: фенильная группа присоединяется атомом углерода бензольного кольца, в то время как бензильная группа – атомом углерода, соединенным с бензольным кольцом. Фенильные соединения обычно малореакционноспособны, а бензильные, наоборот, чаще всего имеют высокую реакционную способность. Фенильная группа в этом отношении напоминает винильную, а бензильная – аллильную.

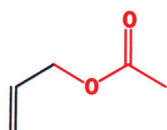
В конце этой главы в табл. 2.5 мы суммируем все символы «органических элементов».

### Названия более сложных, но все же хорошо известных молекул

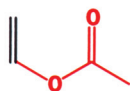
Очень сложные молекулы, выделенные из природных источников, всегда получают тривиальные названия, поскольку в этих случаях система-



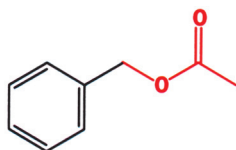
<sup>1)</sup> Для обозначения аллильной группы часто применяется символ  $\text{All}$ , а для обозначения винильной группы – символ  $\text{Vin}$ . В то же время нужно отметить, что в отличие от символов химических элементов и большинства символов «органических элементов», эти символы состоят из трех знаков. – Прим. перев.



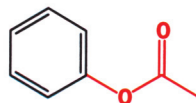
аллилацетат



винилацетат



бензилацетат

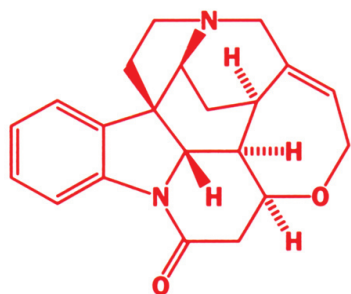


фенилацетат

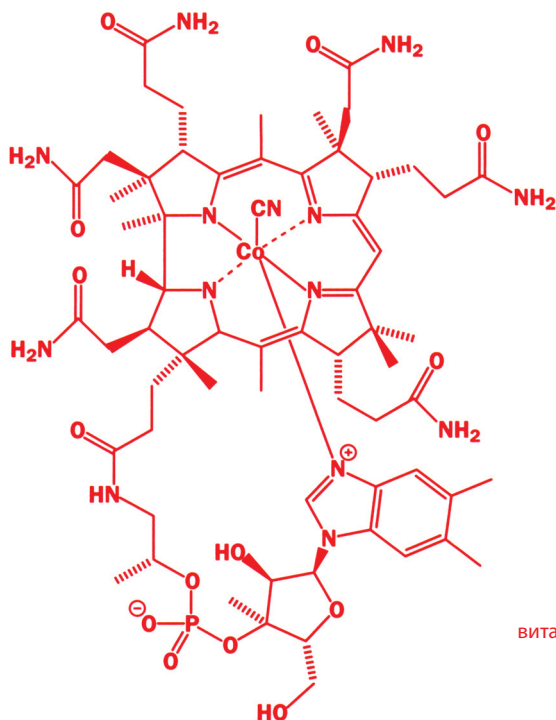
тические названия слишком сложны и использовать их практически невозможно.

Стрихнин – известный яд, упоминавшийся во многих детективах, имеет замечательную структуру. Все химики, когда им нужно назвать это соединение, используют тривиальное название «стрихнин», так как его систематическое название практически не произносимо. Две группы экспертов, одна из IUPAC, другая из *Chemical Abstracts*, имеют разные мнения о том, как именно должно выглядеть систематическое название стрихнина. Такие же разногласия имеются относительно систематических названий пенициллина, ДНК и фолиевой кислоты.

Но чемпионом по сложности наименования можно назвать витамин B<sub>12</sub> – комплекс кобальта с трехмерной структурой большой сложности. Вряд ли какой-то химик запомнит эту структуру, но он легко может найти



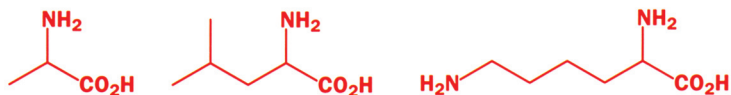
стрихнин  
или (1*R*, 11*R*, 18*S*, 20*S*, 21*S*, 22*S*)-12-окса-8,17-дизагептацикло[15.5.0<sup>1.8</sup>.0<sup>2.7</sup>.0<sup>15.2</sup><sub>0</sub>]тетракоза-2,4,6,14-тетраен-9-он (IUPAC)  
или  
4a*R*-[4aα,5aα,8a*R*\*,15aα,15bα,15cβ]-2,4a,5,5a,7,8,15,15a,15b,15c-декагидро-4,6-метано-6*H*,14*H*-индоло[3,2,1-ij]оксепино[2,3,4-de]пирроло[2,3-*h*]хинолин (Chemical Abstracts)



витамин B<sub>12</sub> или ...

ее в учебниках по органической химии для высшей школы. В указателе она всегда помещена под названием «витамин В<sub>12</sub>», а не под систематическим названием. Собственно, мы и не знаем его точного систематического названия, и более того, оно нас совершенно не интересует.

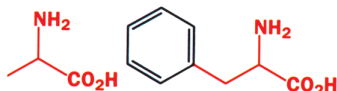
Даже для весьма простых, но важных молекул, например аминокислот, которые имеют довольно понятные систематические названия, обычно используют тривиальные названия, которые после некоторой практики легко запомнить и трудно с чем-либо перепутать. Полный список аминокислот и их названий приведен в гл. 49.



аланин (2-аминопропановая кислота)

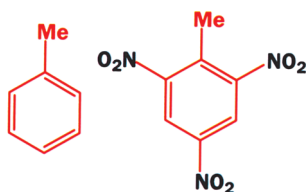
лейцин (2-амино-4-метилпентановая кислота)

лизин (2,6-диаминогексановая кислота)



аланин

фенилаланин



толуол

2,4,6-тринитротолуол

Новые простые названия соединений могут быть получены путем объединения фрагментов из систематической и тривиальной номенклатуры. Этот способ позволяет создавать названия самых разных соединений.

Аланин – простая аминокислота, встречающаяся в белках. Если добавить фенильную группу, то получим фенилаланин – более сложную аминокислоту, также встречающуюся в белках.

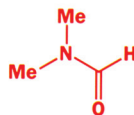
Толуол – тривиальное название метилбензола. Химически в него можно ввести три нитрогруппы. При этом образуется известное взрывчатое вещество тринитротолуол (ТНТ). В его названии принципы систематической номенклатуры сочетаются с тривиальным названием.

### Соединения, названия которых являются акронимами

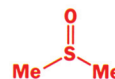
В качестве названий некоторых соединений используются акронимы, которые образуются из первых букв их систематических или тривиальных названий. Мы уже встречали акроним ТНТ, получающийся как сокращение от ТриНитроТолуола. Обычно акронимы используются для названий растворителей и реагентов постоянного применения. В этой книге вы встретите много таких названий.



ТГФ  
(ТетраГидроФуран)



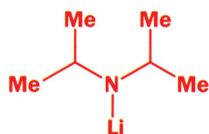
ДМФА  
(ДиМетилФормАмид)



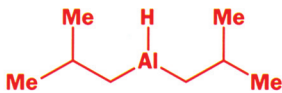
ДМСО  
(ДиМетилСульфОксид)

▶ Названия и структуры этих обычных растворителей тоже необходимо выучить.

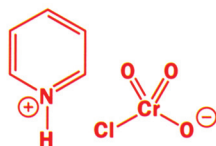
Акронимы обычно используют и как названия реагентов, приведенных ниже. Об их свойствах будет рассказано в последующих главах, поэтому сейчас учить их названия необязательно. Заметьте, что некоторые акронимы образованы от тривиальных названий, а некоторые – от систематических.



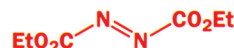
LDA, ЛДА  
(Лития ДиизопропилаМид)



DIBAL, ДИБАЛ  
(ДиИзоБутилАлюмогидрид)



PCC<sup>1)</sup>  
(Pyridinium ChloroChromate)  
(ХлороХромат Пиридиния)



DEAD<sup>1)</sup>  
(DiEthyl AzoDicarboxylate)  
(ДиЭтилАзоДикарбоксилат)

### Соединения, для которых используют систематические названия

С учетом всего сказанного выше может вызвать удивление тот факт, что химики-практики все-таки используют систематические названия. Да, действительно используют! Систематические названия начинают применять обычно для соединений, являющихся производными пентана (C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>). Ведь приставка «пент-» означает «пять», в то время как приставка «бут-» не означает «четыре». Химики называют простые производные открытоцепных и циклических соединений, содержащих от 5 до 20 атомов углерода, используя их систематические названия, если не существует общеупотребительного названия для этого соединения. Ниже приведено несколько примеров.



циклопен-  
тадиен



циклоокта-  
1,5-диен



циклододека-  
1,5,9-триен



2,7-диметил-3,5-октадиен-2,7-диол



11-бромундекановая кислота



нон-2-еналь

Корень в этих названиях содержит сведения о размере углеродного скелета: пента для C<sub>5</sub>, окта для C<sub>8</sub>, нона для C<sub>9</sub>, ундека для C<sub>11</sub> и додека для C<sub>12</sub>. Такие названия легко построить, если известна структура и, что более важно, по этим названиям легко нарисовать структуру молекулы. Над одним из них вам, может быть, придется немного поразмышлять (над каким?), но остальные вполне понятны даже на слух, и нет необходимости смотреть на соответствующую структурную формулу.

### Сложные молекулы, не имеющие тривиальных названий

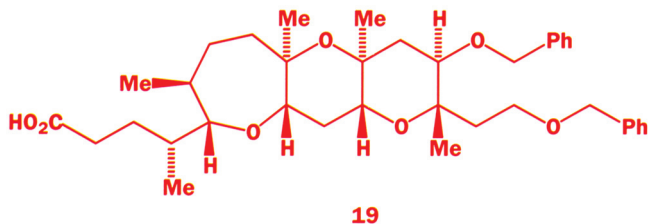
Когда химики синтезируют новые сложные молекулы в лаборатории, они публикуют сообщения об этом в химических журналах, приводя полное систематическое название этих молекул в экспериментальной части. Но в основном тексте статьи и при обсуждении этого соединения в лаборатории, они просто называют его, например, «амин» или «алкен». Каждый знает при этом, о каком именно амине или алкене идет речь, поскольку в это время все представляют себе химическую структуру обсуждаемого соединения. По-видимому, лучший способ начать обсуждение практически

<sup>1)</sup> Сокращения PCC и DEAD обычно используются не только в англоязычной, но даже и в русскоязычной литературе, вы вряд ли встретите где-либо акронимы ПХХ или ДЭАД. – Прим. перев.



любой молекулы – нарисовать ее структурную формулу и затем «повесить на соединение бирку» («амин», «кислота» и т. п.). Когда химия соединения обсуждается, например, в статье, часто удобнее всего нарисовать структурную формулу и присвоить ей такую «бирку».

Чтобы проиллюстрировать сказанное выше, поговорим о соединении, представленном ниже.



Эта карбоновая кислота была получена как интермедиат в процессе синтеза бреветоксина (см. с. 49) в 1995 г. Обратите внимание, что мы можем назвать это соединение – «эта кислота» – с помощью «бирки», поскольку вы видите его формулу. «Бирка» имеет также свой номер (19), поэтому мы можем назвать его также «соединение 19» или «кислота 19» или же «фрагмент бреветоксина 19». Такой способ гораздо практичнее, чем попытка назвать это соединение по систематической номенклатуре.

### Как нужно называть соединения?

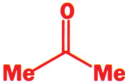
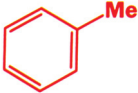
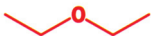
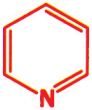
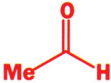
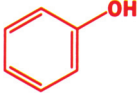
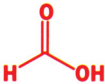

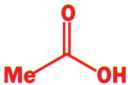
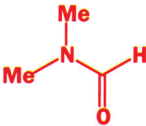

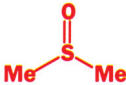
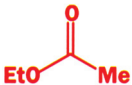
Так как же все-таки называть соединения? На деле это зависит от обстоятельств, но вы не ошибетесь, если будете при этом следовать примерам, данным в этой книге. Мы будем использовать те названия соединений, которые реально используются химиками. Сейчас не нужно заучивать все обычно используемые названия соединений, но следует попытаться запомнить их, так как вы встретите их еще не раз. Никогда не позволяйте себе пропускать название соединения, если не уверены, что знаете, какая химическая структура ему соответствует.

#### • Наши советы по составлению химических названий – шесть важных замечаний

- Сначала нарисуйте структуру и только после этого подумайте о ее названии.
- Выучите названия функциональных групп (сложный эфир, нитрил и т. д.).
- Выучите названия простых соединений, которые используются всеми химиками, и научитесь их использовать.
- В разговоре называйте соединения «эта кислота» и т. п., указывая при этом на соответствующую структурную формулу. Освойте принципы систематической номенклатуры (IUPAC) и используйте их для соединений среднего размера.
- Держите при себе записную книжку для записи тех акронимов, тривиальных названий, структур и т. п., которые вам понадобятся позднее.

Мы встретили в данной главе большое число разных молекул. Большинство из них было приведено для того, чтобы вам стало ясно, что их структуры не надо запоминать! Однако уже сейчас вы должны заучить 10 названий простых соединений и три названия обычно встречающихся растворителей (табл. 2.4). Закройте правую сторону каждой колонки и нарисуйте молекулярные структуры этих 13 соединений.

**Таблица 2.4. Важные структуры, которые необходимо запомнить**

Соединение	Формула	Соединение	Формула
Ацетон		Толуол	
Эфир (диэтиловый эфир)		Пиридин	
Ацетальдегид		Фенол	
Муравьиная кислота		ТГФ (тетрагидрофуран)	
Уксусная кислота (AcOH)		ДМФА (диметилформамид, Me <sub>2</sub> NCHO)	
Бензол		ДМСО (диметилсульфоксид)	
Этилацетат (EtOAc)			

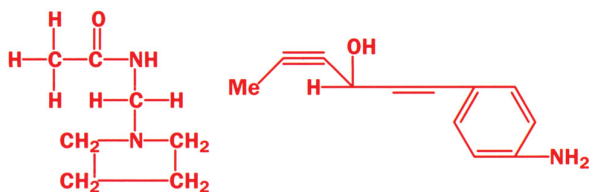
Это все, что мы хотели сказать вам о номенклатуре. Используя на практике эти названия и слыша их от других людей, называющих то или иное соединение, вы сами поймете наиболее важные моменты. Но повторяем еще раз — никогда не оставляйте без внимания название соединения, если вы не уверены абсолютно в том, какая структурная формула соответствует этому названию. Если такой уверенности нет, попытайтесь нарисовать эту формулу.

**Таблица 2.5. Названия функциональных групп и «органических элементов»**

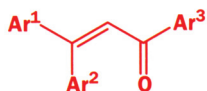
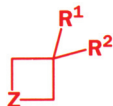
R	Алкильный или ароматический радикал	
Me	Метил	
Et	Этил	
Pr (или n-Pr)	Пропил	
Bu (или n-Bu)	Бутил	
i-Pr	Изопропил	
i-Bu	Изобутил	
s-Bu	втор-Бутил	
t-Bu	трет-Бутил	
Ar	Арил	любой ароматический цикл
Ph	Фенил	
Bn	Бензил	
Ac	Ацетил	
	Винил	
	Аллил	
X	Галогенид	F, Cl, Br или I

## Задачи

1. Нарисуйте структурные формулы насыщенных углеводородов, содержащих семь атомов углерода и имеющих а) линейный, б) разветвленный и в) циклический скелет. Для каждого углеродного скелета нарисуйте молекулы с кетонной и карбоксильной функциональными группами.
2. Рассмотрите структуру бреветоксина на с. 49. Составьте список присутствующих в этой молекуле различных типов функциональных групп (вы уже знаете, что она содержит большое число эфирных групп) и сосчитайте число циклов разного размера.
3. Правильно ли нарисованы приведенные ниже структуры? Если нет, то нарисуйте их так, как вы считаете правильным.



4. Напишите структурные формулы, соответствующие следующим названиям. В каждом случае предложите также альтернативное название, которое позволило бы более ясно представить структуру, когда вы слышите название:
  - а) 1,4-ди(1,1-диметилэтил)бензол
  - б) 3-(проп-2-енилокси)проп-1-ен
  - в) циклогекса-1,3,5-триен
5. Нарисуйте по одной возможной структуре для каждой из приведенных ниже молекул, выбирая любую группу вместо заместителей R, Z и Ar.



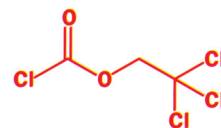
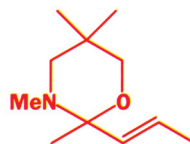
6. Трансформируйте перечисленные формулы молекул в более реалистичные молекулярные структуры. Попробуйте при этом использовать правильные углы между атомами, не рисуйте атомы углерода в виде плоского квадрата и не используйте также валентные углы, равные 90°.



7. Предложите шесть разных структур, соответствующих брутто-формуле  $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$ . Нарисуйте структурные формулы как можно более реалистично и назовите, какие функциональные группы в них присутствуют.
8. Нарисуйте и назовите структуры, соответствующие следующим описаниям:
  - а) Ароматическое соединение, содержащее одно бензольное кольцо и следующие заместители: два атома хлора в *para*-положениях друг к другу, нитрогруппу в *ortho*-положении к одному из атомов хлора и ацетильную группу в *meta*-положении относительно нитрогруппы.
  - б) Алкин содержит трифторметильный заместитель на одном конце и цепь из трех атомов углерода на другом, при этом с первым атомом этой цепи связана гидроксильная группа, со вторым – аминогруппа, а третий входит в состав карбоксильной группы.
9. Нарисуйте полные молекулярные структуры для приведенных ниже соединений, четко выделяя углеродный скелет и показывая все связи, присутствующие в функциональных группах. Назовите эти функциональные группы.



10. Определите степень окисления каждого атома углерода в приведенных ниже молекулах. Поясните полученные вами значения.



11. Если вы еще не сделали этого, выполните упражнения на с. 37 (нарисуйте структуры аминокислот) и с. 65 (напишите структуры 10 простых соединений и трех наиболее часто используемых растворителей).

## Возвращаясь к прочитанному

- Типы структур органических молекул (гл. 2)

## Обсуждаемые проблемы

- Определение структуры методом рентгеноструктурного анализа
- Определение структуры методом масс-спектрометрии
- Определение структуры методом спектроскопии ЯМР<sup>13</sup>С
- Определение структуры методом ИК-спектроскопии

## Заглядывая вперед

- Спектроскопия ЯМР<sup>1</sup>Н (гл.11)
- Установление неизвестных структур спектроскопическими методами (гл.15)

## Введение

*Спектроскопическими методами быстро и точно можно устанавливать структуры органических соединений*

В гл. 2 мы научились реалистически изображать структуры молекул. Но задумаемся над вопросом, что означает «реалистически»? Как можно узнать, какую структуру имеют молекулы в действительности? Но несомненно, что мы можем сделать следующее важное утверждение: *мы действительно знаем, какую реальную форму имеет молекула*. И это наиболее важный результат развития органической химии новейшего времени. Удивительна и быстрота, с которой можно определить химическую структуру. То, что вызвало эту настоящую революцию в химии, можно назвать одним словом – **спектроскопия**.

### • Что такое спектроскопия?

Излучения или волны, взаимодействующие с молекулами:

- Рентгеновское излучение рассеивается
- Радиоволны вызывают ядерный резонанс
- Инфракрасное излучение поглощается

### В спектроскопии

- измеряются эти взаимодействия
- изображаются в виде графиков спектры поглощения
- определяются связи спектральных параметров со структурой

**Рентгеноструктурный анализ** дает величины длин связей и валентных углов. **Ядерный магнитный резонанс** несет информацию об углеродном скелете молекулы. **Инфракрасная спектроскопия** указывает типы связей в молекуле.

### Расположение материала в главе 3

Сначала рассмотрим определение структуры как целого, а затем – основные понятия трех следующих методов:

- масс-спектрометрия (для определения массы молекулы и атомного состава),
- спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (для определения углеродного скелета молекулы),
- инфракрасная спектроскопия (для определения функциональных групп в молекуле).

Метод ЯМР важнее, чем все остальные вместе взятые, поэтому мы продолжим его рассмотрение в гл. 11. После обсуждения широкого круга молекул в обзорной гл. 15 мы обобщим все идеи и покажем, как в действительности определяют неизвестные структуры.

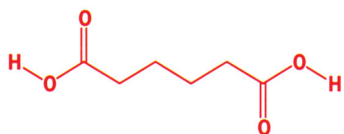
Для более детального ознакомления с любым спектроскопическим методом читатель должен обратиться к специальной литературе.

### Рентгеноструктурный анализ (РСА) – самый эффективный метод определения структуры

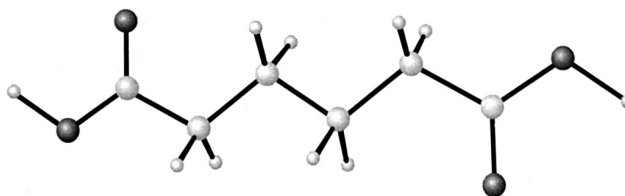
В гл. 2 мы предложили изображать насыщенные углеродные цепи в виде зигзагов, а не в виде прямых линий с углами 90 или 180° между связями. Определенная методом РСА кристаллическая структура<sup>1)</sup> «прямой» цепи двухосновной гександиовой кислоты показана ниже. Ясно видна зигзагообразная цепь, плоские карбоксильные группы и атомы водорода, направленные как на читателя, так и от читателя, по отношению к плоскости страницы. Это дает возможность изобразить данную молекулу *реалистически*.



гександиовая кислота



структурная формула  
гександиовой кислоты



Кристаллическая структура гександиовой кислоты по данным РСА  
из Кембриджского банка кристаллографических данных

На вопрос: «Какую форму имеет молекула?» метод рентгеноструктурного анализа отвечает лучше, чем любой из рассматриваемых здесь методов. Кроме того, он позволяет решить другую важную задачу – определить структуру нового неизвестного соединения. Например, в нефтяных скважинах существуют бактерии, которые в качестве источника энергии используют метан. Удивительно, что бактерии превращают метан во что-то полезное, и, конечно, химики хотят знать, как это происходит. В 1979 г. было обнаружено, что для окисления метана в метанол бактерии используют кофермент, который назвали «метоксатин». Метоксатин оказался новым соединением с неизвестной структурой и получался только в очень малых количествах. Методом ЯМР расшифровать эту структуру не удалось, но используя рентгеноструктурный анализ, в конце концов установили, что метоксатин – полициклическая трикарбоновая кислота. Эта молекула более сложная, чем гександиовая кислота, но для специалистов по рентгеноструктурному анализу расшифровка и гораздо более сложных структур – рутинная задача.

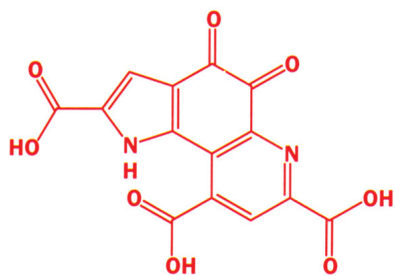
<sup>1)</sup> Термином «структура молекулы» принято обозначать совокупность длин связей, валентных и двугранных углов, описывающих расположение атомов с учетом стереоизомерных отношений. – Прим. перев.

► Для определения структуры методом рентгеноструктурного анализа используют дифракцию рентгеновского излучения на монокристалле вещества. Из полученной дифракционной картины можно получить точное пространственное расположение всех атомов в молекуле, за исключением атомов водорода, которые слишком легки, чтобы вызвать дифракцию. Их положение определяют косвенным путем<sup>‡</sup>.

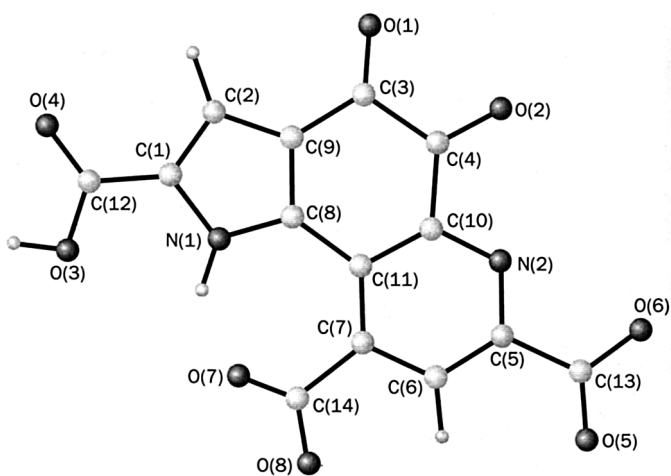
<sup>‡</sup> Геометрические параметры молекул в газовой фазе экспериментально определяют методами электронографии и микроволновой спектроскопии. – Прим. перев.

► Коферменты – это небольшие молекулы, которые действуют в сочетании с ферментами, катализируя биохимическую реакцию.

■ В соответствии с номенклатурой ИЮПАК метоксатин называется 4,5-дигидро-4,5-диоксо-*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-2,9-трикарбоновой кислотой. Но иногда удобнее пользоваться тривиальным названием «метоксатин» или структурной формулой в сочетании с этикеткой «трикарбоновая кислота».



метоксатин



Кристаллическая структура метоксатина по данным PCA из Кембриджского банка кристаллографических данных

### Ограничения рентгеноструктурного анализа

Если рентгеноструктурный анализ такой мощный метод, то зачем используют другие методы? Тому есть две причины.

- В основе рентгеноструктурного анализа лежит рассеяние рентгеновского излучения, а для этого требуется твердое кристаллическое вещество. Если органическое вещество находится в жидком состоянии или в твердом виде, но не образует хороших кристаллов, то этим методом его структуру определить невозможно.
- Рентгеноструктурный анализ (РСА) – самостоятельная научная дисциплина, требующая использования специального оборудования и методики; кроме того, определение структуры может потребовать длительного времени. Современные экспериментальные методы сокращают это время до нескольких часов, но и в этом случае РСА не выдерживает конкуренции с современным спектрометром ЯМР с автоматизированной подачей образцов, на котором можно измерить и записать более 100 спектров за ночь. Поэтому рутинные измерения обычно выполняют методом ЯМР, а рентгеноструктурный анализ оставляют для сложных неизвестных структур и для определения деталей формы важных молекул.

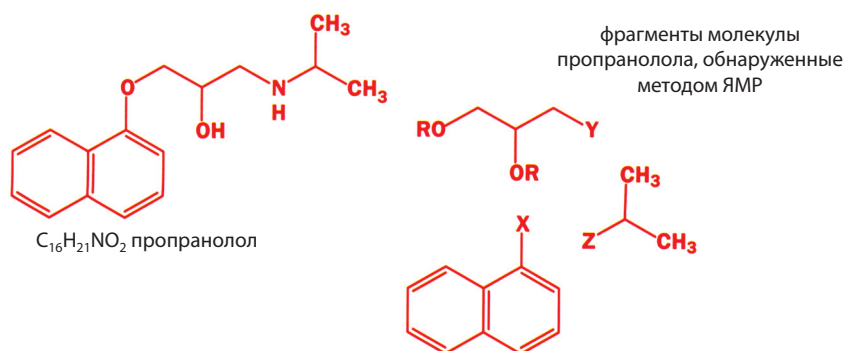


## Общая схема определения структуры спектроскопическими методами

Представьте себе, что необходимо решить одну из следующих задач:

- Найти неизвестный продукт химической реакции.
- Открыть неизвестное природное химическое соединение.
- Обнаружить сомнительную пищевую добавку.
- Провести рутинную проверку чистоты в процессе производства лекарственного препарата.

Во всех случаях, за исключением второго, необходим быстрый и надежный ответ. Представим, что нам нужно определить строение молекулы препарата пропранолола. Это один из известных «бета-блокаторов», используемый для понижения кровяного давления и предупреждения сердечных приступов. Сначала необходимо определить молекулярную массу и атомный состав. Эти данные получают из *масс-спектра*: молекулярная масса пропранолола равна 259, а его брутто-формула –  $C_{16}H_{21}NO_2$ . Следующий шаг состоит в определении строения углеродного скелета, которое устанавливают на основании данных ЯМР  $^{13}C$  (ядерный магнитный резонанс на ядрах углерода-13), которые указывают на присутствие в молекуле трех показанных ниже структурных фрагментов.



Эти фрагменты можно объединить различными способами. На данном этапе неизвестно, присутствуют ли атомы кислорода в виде OH или простых эфирных групп, входит ли азот в аминогруппу или нет, одинаковы (например, оба атома азота) или нет атомы Y и Z. Дополнительную информацию о функциональных группах дает **инфракрасный спектр**. На основании полученных данных можно заключить, что в молекуле есть OH и NH, но нет таких функциональных групп, как CN или  $NO_2$ . Теперь остается сделать выбор из ряда возможных структур. Окончательно можно определить точную структуру с помощью метода протонного магнитного резонанса (ЯМР  $^1H$ ). Он более сложен, и в этой главе не используется. Мы познакомимся с ним в гл. 11, а здесь нам предстоит узнать, как получить максимум информации из масс-спектров, ИК спектров, и спектров ЯМР  $^{13}C$ .

Теперь познакомимся с каждым из этих методов поближе и узнаем, как извлечь из них нужную информацию. В качестве примеров используем некоторые соединения, с которыми мы встречаемся в повседневной жизни, вероятно, иногда и не замечая их

■ С методом спектроскопии ЯМР  $^1H$  мы познакомимся в гл. 11.

### • Какую информацию о молекуле пропранолола дает каждый из спектроскопических методов

Метод и происходящие процессы	Какую информацию несет данный метод	Полученный результат
В методе масс-спектрометрии происходит «взвешивание» молекул <sup>а)</sup>	Молекулярная масса (относительная молекулярная масса) и состав молекулы	259; C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>
С помощью метода ЯМР <sup>13</sup> C обнаруживаются все структурно различающиеся атомы углерода	Сведения о строении углеродного скелета	Нет группы C=O, 10 атомов углерода входят в состав ароматических колец; 2 атома углерода находятся по соседству с кислородом; еще 3 насыщенных атома углерода
Метод ИК-спектроскопии позволяет определять разные типы химических связей в молекуле	Наличие функциональных групп	Нет группы C=O, имеются одна OH и одна NH <sup>б)</sup>

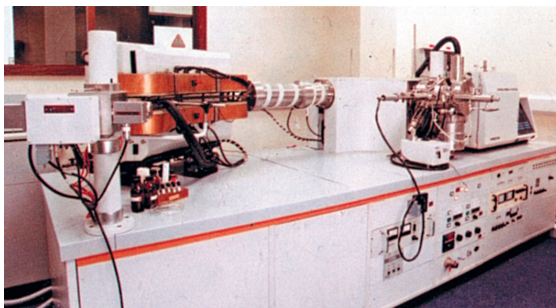
<sup>а)</sup> А точнее сортировка частиц по отношениям их масс к зарядам. – Прим. перев.

<sup>б)</sup> Получение сведений о числе функциональных групп требует специального исследования. – Прим. перев.

## Масс-спектрометрия

### Масс-спектрометрия «взвешивает» молекулы

В масс-спектрометре (рис. 3.1) имеются три основных блока: 1) устройство для испарения вещества и ионизации молекул, в результате чего образуется поток заряженных частиц; 2) приспособление для фокусировки пучка таким образом, чтобы частицы с одинаковым отношением заряда к массе отделялись от всех других; 3) детектор этих частиц. Обычно все спектрометры работают в высоком вакууме и используют положительно заряженные ионы<sup>1)</sup>. Для превращения нейтральных молекул в катионы применяют два способа: электронный удар и химическую ионизацию.



**Рис. 3.1.**  
**Масс-спектрометр.**

На фотографии масс-спектрометра видны большие электромагнитные катушки цвета металлической меди для разделения заряженных ионов. Проба вводится в прибор через систему ввода в правой части рисунка, где она испаряется и ионизируется. После этого пучок ионов поступает в электромагнит, где ионы разделяются по массам и регистрируются показанным в левой части фотографии ионным детектором.

<sup>1)</sup> Существует и масс-спектрометрия отрицательных ионов. – Прим. перев.

▶ В масс-спектрометрии, в отличие от других обсуждаемых здесь видов спектроскопии, используют другой основной принцип: измеряют не поглощение энергии, а массу молекулы или ее фрагментов<sup>‡</sup>.

<sup>‡</sup> Точнее, отношения масс фрагментов к их зарядам. – Прим. перев.

### Масс-спектрометрия с ионизацией электронным ударом

В масс-спектрометрии электронного удара (ЭУ) молекула подвергается бомбардировке электронами высокой энергии, которые выбивают из нее слабо связанные электроны. Чтобы лучше понять, что при этом происходит, представьте себе, что вы бросаете кирпичи в кирпичную стену. Брошенный кирпич не повредит среднюю часть стены, но собьет кирпич с ее верхнего края. При потере одного электрона образуется катион-радикал: молекула приобретает неспаренный электрон и положительный заряд. Электрон, который теряет молекула, находится на относительно высоком энергетическом уровне (кирпичи выбиваются с верха стены) и обычно не участвует в образовании химической связи (например, это может быть электрон неподеленной пары). Так, аммиак дает частицу  $\text{NH}_3^{+\bullet}$  а кетон –  $\text{R}_2\text{C}=\text{O}^{+\bullet}$ . Если электронный пучок имеет не слишком высокую энергию, то некоторые из этих довольно неустойчивых катион-радикалов просуществуют достаточно долго, долетят до фокусирующего анализатора и попадут на детектор.

Обычно используют два способа фокусировки. Ионы отклоняются и ускоряются в электростатическом и в магнитном полях, и время их пролета до детектора составляет  $\sim 20$  мкс. Но если, как это часто происходит, электронный пучок обладает более высокой энергией, чем необходимо для выбивания одного электрона, то избыточная энергия образовавшегося при ионизации катион-радикала рассеивается при его фрагментации. В первом приближении неизвестная молекула сначала образует катион-радикал  $\text{M}^{+\bullet}$ , который затем распадается на фрагменты, образуя радикал  $\text{X}^\bullet$  и катион  $\text{Y}^+$ . Только заряженные частицы (в большинстве приборов катионы) могут ускоряться и фокусироваться магнитным и электростатическим полями, поэтому приемник регистрирует только молекулярный ион  $\text{M}^+$  и положительно заряженные осколочные ионы  $\text{Y}^+$ . Незаряженные радикалы  $\text{X}^\bullet$  не регистрируются.

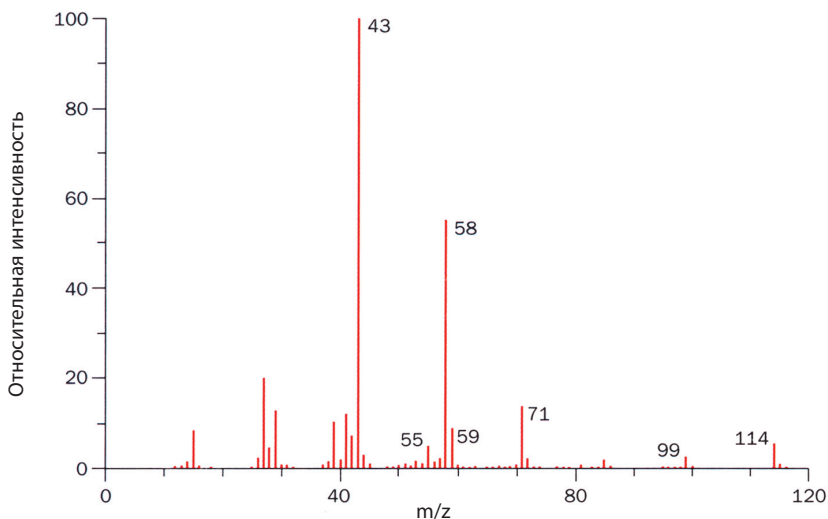


при потере электрона образуется катион-радикал

■ Насекомые общаются путем выделения соединений с сильным (для насекомых!) запахом. Их молекулы должны иметь небольшие размеры и быть подвижными. Вещества, с помощью которых общаются насекомые одного вида, называются **феромонами**.

Характерным примером может служить полученный с использованием ЭУ масс-спектр феромона опасности пчелы медоносной. Пчелы проверяют каждое насекомое, прилетающее в улей, на принадлежность к рою. Если обнаружено постороннее насекомое (даже пчела из другого улья), то выделяется данный феромон и незваный гость подвергается атаке. Феромон – простое летучее органическое вещество, масс-спектр которого представлен на рис. 3.2.

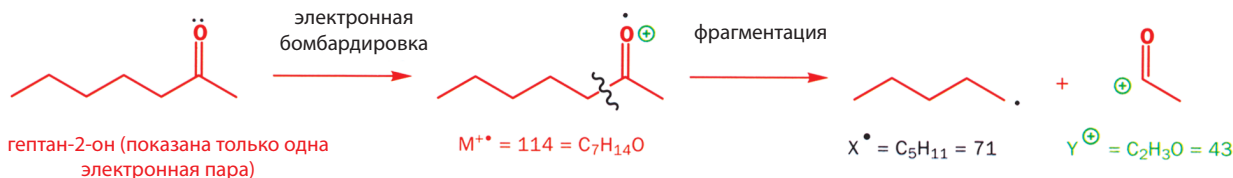
Самый большой пик, отвечающий в данном случае массе 43, имеет относительную интенсивность 100 % и называется **основным пиком**. Интенсивности остальных сигналов измерены в процентах относительно его высоты. В приведенном спектре имеется еще один интенсивный пик (масса 58, интенсивность 50 %), а пик с самой большой массой 114 (5 %)



**Рис. 3.2.** Масс-спектр феромона опасности пчелы медоносной.

Для получения масс-спектра требуется минимальное количество вещества – гораздо меньшее, чем для других рассматриваемых здесь методов. Феромоны выделяют из насекомых только в микрограммовых или даже меньших количествах.

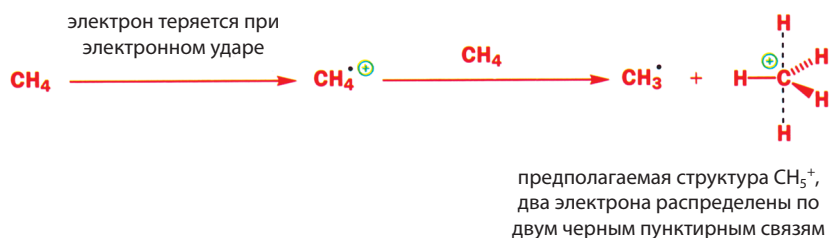
принадлежит молекулярному иону с брутто-формулой  $C_7H_{14}O$ . Основной путь фрагментации приводит к радикалу  $C_5H_{11}^\bullet$  (не наблюдается в спектре, так как не имеет заряда) и катиону  $C_2H_3O^+$ , который формирует основной пик. Таким образом, феромон – это простой кетон гептан-2-он.



При фрагментации методом ЭУ проблема заключается в том, что для многих катион-радикалов время пролета 20 мкс является слишком продолжительным, и они распадаются, не успев достичь детектора. Образующиеся ионы-фрагменты могут оказаться полезными при определении строения молекулы. Однако даже в случае феромона опасности пчелы очевидно, что было бы желательно получить более интенсивный и более надежный сигнал молекулярного иона, чем слабый (5 %) пик при 114. Ведь малоинтенсивный пик может принадлежать фрагменту молекулы или даже примеси.

### Масс-спектрометрия с химической ионизацией

В масс-спектрометрии с химической ионизацией (ХИ) электронный пучок используется для ионизации простой молекулы, например метана, который в свою очередь ионизирует исследуемую молекулу путем переноса на нее протона при столкновении. При электронном ударе молекула метана теряет связывающий электрон (электронов другого типа в ней нет), превращаясь в катион-радикал  $CH_4^{+\bullet}$ , который реагирует с неионизированной молекулой метана, образуя две частицы  $CH_3^\bullet$  и  $CH_5^+$ . (Это не ошибка в книге – в частице  $CH_5^+$  у атома углерода действительно *пять* связей!) Рассмотрим эту необычную структуру более детально. В этой структуре у атома углерода только восемь электронов! Они распределены между пятью связями (отсюда и появляется заряд +). Полагают, что этот катион имеет строение тригональной бипирамиды. Его структуру не удастся определить экспериментально, так как он слишком неустойчив.

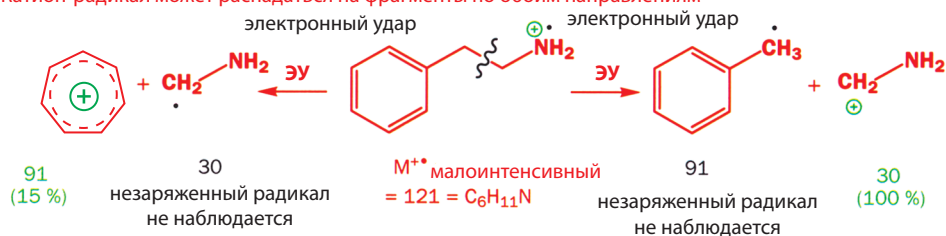


Заключение о строении этой частицы было сделано только на основании теоретических расчетов<sup>1)</sup>.

Неустойчивая частица  $\text{CH}_5^+$  представляет собой сильную кислоту и может протонировать почти любую другую молекулу. Когда происходит протонирование исследуемой молекулы, к ней присоединяется протон, но электрон не удаляется. В результате образуются не катион-радикалы, возникающие при электронном ударе, а более устойчивые катионы. По этой причине молекулярный ион имеет больше шансов прожить необходимые 20 мкс и достичь детектора. Отметим, что этим методом мы теперь наблюдаем не  $\text{M}^+$ , а  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (т. е. частицу, масса которой на одну единицу больше, чем молекулярная масса).

Наличие функциональных групп способствует фрагментации молекулярного иона. Амин ароматического ряда 2-фенилэтиламин – вещество, влияющее на мозг и, возможно, вызывающее мигрень, – содержится в таких продуктах, как шоколад, красное вино, сыр. При электронном ударе 2-фенилэтиламин дает малоинтенсивный пик молекулярного иона, основной пик с маленькой массой 30, и только один пик с более высокой массой 91 (относительная интенсивность 15 %). Разрыв связи C–C в этом случае протекает с перегруппировкой, а вместо бензильного катиона  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$  образуется термодинамически более устойчивый ион тропилия  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ , который ароматичен, так как удовлетворяет правилу Хюккеля. В масс-спектре этого вещества с ХИ наблюдается интенсивный пик молекулярного иона с массой  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Обычно при фрагментации возникает одна радикальная частица и одна катионная, которая и детектируется. Довольно редко разрыв одной связи протекает по любому из двух возможных направлений, но в случае 2-фенилэтиламина это происходит, и оба фрагмента наблюдаются в масс-спектре.

Катион-радикал может распадаться на фрагменты по обоим направлениям



### Масс-спектрометр разделяет изотопы

Большинство элементов в природе встречаются в виде смеси изотопов. Например, хлор является смесью изотопов  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{37}\text{Cl}$  в отношении 3:1. Очевидно, что относительная атомная масса хлора, равная 35,5, является величиной усредненной и не соответствует действительности. Бром представляет смесь изотопов  $^{79}\text{Br}$  и  $^{81}\text{Br}$  в соотношении почти 1:1 (табл. 3.1).

<sup>1)</sup> В действительности расчеты высокого уровня показывают, что «катион метония»  $\text{CH}_5^+$  в газовой фазе примерно с равной вероятностью может иметь как структуру тетрагональной пирамиды, так и менее симметричную структуру, которую можно описать как комплекс метильного катиона с молекулой водорода  $[\text{CH}_3\cdots\text{H}_2]^+$ . – Прим. ред.

Поэтому «средняя» масса брома равна 80. В масс-спектре ионы с разными изотопами разделяются, и поэтому наблюдаются не усредненные молекулярные массы, а истинные. В показанном на рис. 3.3 масс-спектре N-(*n*-бромфенил)ацетамида с ионизацией ЭУ наблюдаются два пика 213 и 215 примерно одинаковой интенсивности. Можно было подумать, что пик 213 образуется за счет фрагментации молекулярного иона с массой 215 с отщеплением молекулярного водорода. Однако, если заметить, что и два других пика фрагментных ионов (дублет 171/173) имеют совершенно тот же вид, станет ясно, что дублетная структура пиков объясняется присутствием брома в молекуле. Во всех фрагментах с меньшими массами 155, 92 и т. д. отсутствует дублет 1:1, что указывает на отсутствие брома.

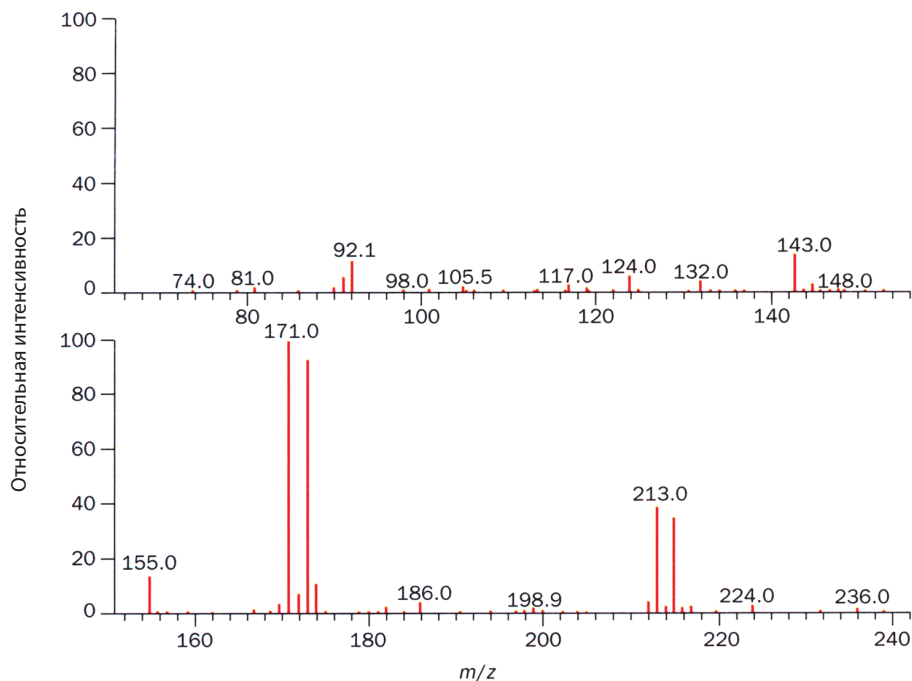
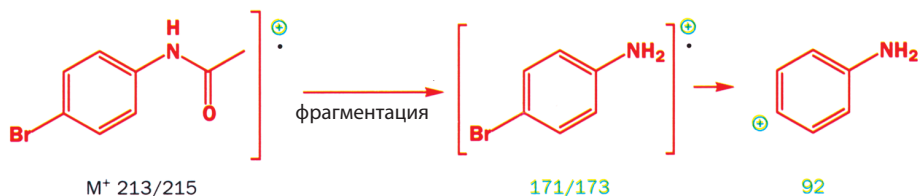


Рис. 3.3. Масс-спектр N-(*n*-бромфенил) ацетамида.



► Имеет смысл запомнить массу  $\text{Ph}^+$ , равную 77; эта группа будет часто встречаться.

Масс-спектр хлорбензола ( $\text{PhCl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ ) очень прост. В нем наблюдается два пика 112 (100 %) и 114 (33 %), пик при 77 (40 %) и еще несколько очень слабых пиков. Пики при 112/114 с отношением интенсивностей 3:1 принадлежат молекулярным ионам, а фрагмент при 77 – фенильному катиону ( $\text{Ph}^+$  или  $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ).

Масс-спектр препарата ДДТ весьма показателен. Этот очень эффективный инсектицид получил печальную известность, потому что он токсичен и способен накапливаться в жировых тканях хищных птиц и людей; в настоящее время его производство и применение прекращено. Препарат легко обнаруживается масс-спектрометрически, так как из-за присутствия пяти атомов



хлора в молекуле пик молекулярного иона в его масс-спектре имеет характерный вид сложного мультиплета со значениями масс 352/354/356/358/360 и относительными интенсивностями линий в нем 243:405:270:90:15:1. Последняя линия слишком слаба для наблюдения.

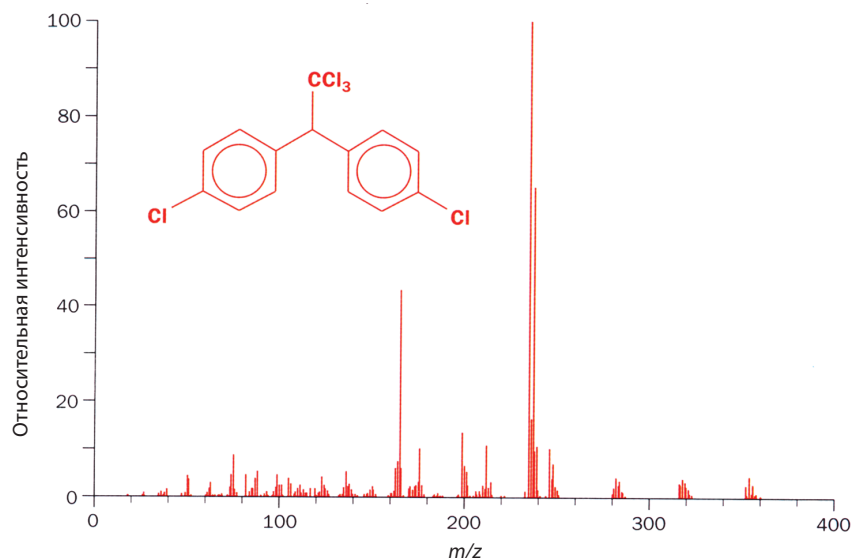
**Таблица 3.1. Главные изотопы для масс-спектров**

Элемент	Изотопы	Приблизительное соотношение изотопов
Углерод	$^{12}\text{C}$ , $^{13}\text{C}$	1,1 % $^{13}\text{C}$ (90:1)
Хлор	$^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$	3 : 1
Бром	$^{79}\text{Br}$ , $^{81}\text{Br}$	1 : 1

Фрагмент с массой 352 содержит только  $^{35}\text{Cl}$ , фрагмент с массой 354 содержит четыре атома  $^{35}\text{Cl}$  и один атом  $^{37}\text{Cl}$ , тогда как малоинтенсивный и обычно не наблюдаемый пик при 360 отвечал бы фрагменту с пятью атомами  $^{37}\text{Cl}$ . Соотношения интенсивностей пиков нуждаются в анализе. Например, появление в спектре ДДТ кластера 335/337/339 с отношением интенсивностей 9:6:1 объяснить просто. При отрыве группы  $\text{CCl}_3$  в виде радикала в оставшемся фрагменте  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2^+$  остается два атома хлора, что и соответствует отношению интенсивностей пиков в масс-спектре (см. с. 78).

► Напоминание: масс-спектрометрия – очень хороший метод для обнаружения минимальных количеств вещества.

Этот символ обозначает полученный ЭУ катион-радикал без указания места, из которого электрон был выбит.



**Рис. 3.4. Масс-спектр ДДТ.**



### Углерод имеет малораспространенный, но важный изотоп $^{13}\text{C}$

Многие элементы имеют изотопы с незначительным (менее 1 %) природным содержанием, и при анализе масс-спектров их можно не учитывать. Углерод содержит 1,1 % важного изотопа  $^{13}\text{C}$ , существование которого нельзя игнорировать. Помимо основного изотопа углерода ( $^{12}\text{C}$ ), существует еще



### Изотопы хлора в ДДТ

Из отношения изотопов 3:1 следует:

• вероятность присутствия в данной молекуле одного атома $^{35}\text{Cl}$ равна	3/4
• вероятность присутствия в данной молекуле одного атома $^{37}\text{Cl}$ равна	1/4
Если молекула или ее фрагмент содержат два атома хлора, как в случае $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2^+$ , то	
• вероятность присутствия в данной молекуле двух атомов $^{35}\text{Cl}$ равна	$(3/4) \times (3/4) = 9/16$
• вероятность присутствия в данной молекуле одного атома $^{35}\text{Cl}$ и одного атома $^{37}\text{Cl}$ равна	$[3/4 \times 1/4] + [1/4 \times 3/4] = 6/16$
• вероятность присутствия в данной молекуле двух атомов $^{37}\text{Cl}$ равна	$(1/4) \times (1/4) = 1/16$
Отношение интенсивностей пиков 9 : 6 : 1	

радиоактивный  $^{14}\text{C}$ , который используется в радиоуглеродном методе датирования, но его природное содержание ничтожно. Стабильный изотоп  $^{13}\text{C}$  не радиоактивен, но он, как мы вскоре увидим, важен для ЯМР. Если вновь вернуться к приведенным выше масс-спектрам, то на большинстве из них видны маленькие пики с массами на единицу большими, чем каждый пик на спектре. Это не инструментальная погрешность, а настоящие сигналы, пики ионов-фрагментов, в которых вместо  $^{12}\text{C}$  содержится  $^{13}\text{C}$ . Точно измеренная высота этих пиков позволяет определить число атомов углерода в молекуле. Если в молекулярном ионе  $n$  атомов углерода, то отношение интенсивности пика  $\text{M}^+$  к интенсивности  $[\text{M}+1]^+$  равно  $100/1,1n$ .

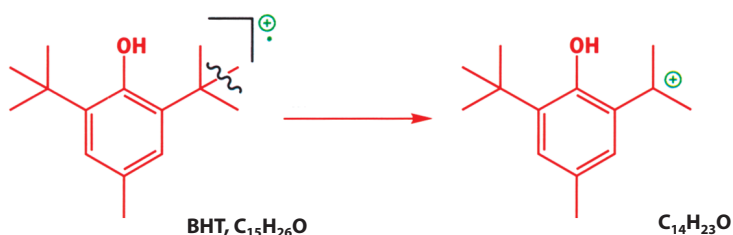
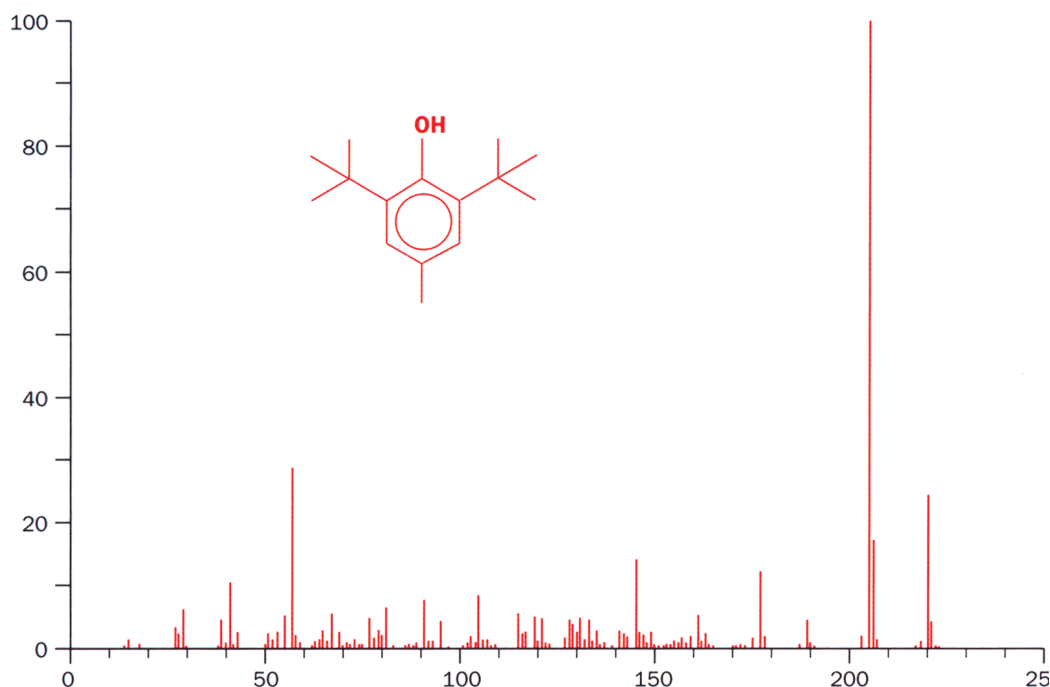
Хорошим примером может служить масс-спектр с электронным ударом соединения ВНТ (рис. 3.5). Молекулярный ион с массой 220 имеет интенсивность 24 %, а пик иона  $[\text{M}+1]^+$  с массой 221 – незначительную интенсивность на уровне 4–5 %, которая с трудом поддается измерению. Исходя из брутто-формулы ВНТ ( $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ ), оценим интенсивность пика иона  $[\text{M}+1]^+$ , обусловленного наличием изотопа  $^{13}\text{C}$ :  $15 \cdot 1,1 \% = 16,5 \%$  по отношению к  $\text{M}^+$ . Следовательно, действительная его интенсивность в масс-спектре должна составить  $24 \cdot 16,5 = 4,0 \%$ . Легче всего объяснить появление в спектре основного пика иона с массой 205. Он возникает при фрагментации  $\text{M}^+$  за счет потери одной из шести одинаковых метильных групп боковых заместителей. Напомним, что в гл. 2 мы условились обозначать черточками в структурной формуле метильные группы, а не атомы водорода. Основной пик (100 %) 205 представляет собой фрагмент  $[\text{M}-\text{Me}]^+$ . Интенсивность изотопного  $^{13}\text{C}$ -пика с массой 206 в спектре составляет 15 %, что близко к ожидаемой интенсивности  $14 \cdot 1,1 \% = 15,4 \%$ .

В качестве другого примера рассмотрим масс-спектр ДДТ, где между главными пиками расположены пики ионов, содержащих  $^{13}\text{C}$ . Так, пики фрагментов 236, 238 и 240 имеют интенсивности около 14 % относительно соседних пиков ионов с массами на единицу меньше. Следовательно, они принадлежат фрагменту, который содержит 13 атомов углерода. Чем больше число атомов углерода в молекуле, тем интенсивнее изотопный пик  $^{13}\text{C}$ , и в конце концов может возникнуть такая ситуация, что вероятность появления в молекуле одного атома  $^{13}\text{C}$  станет *выше*, чем вероятность его отсутствия. А вот возможностью появления двух атомов  $^{13}\text{C}$  в одной молекуле (вероятность  $1,32 \cdot 10^{-5}$ ) можно пренебречь.

В табл. 3.2 представлено природное содержание изотопов трех элементов. Отметим, что изотопное отношение для хлора приблизительно 3:1, а для брома приблизительно 1:1, тем не менее эти простые соотношения используют при анализе масс-спектров. В процессе расшифровки масс-спектра всегда нужно сначала проверить пик самого тяжелого иона – не содержит ли молекула хлор или бром и соответствует ли отношение интенсивностей пиков  $\text{M}^+$  к  $[\text{M}+1]^+$  содержанию одного лишь изотопа  $^{13}\text{C}$ . Если, например, предполагается, что пик с массой 120 принадлежит молекулярному иону  $\text{M}^+$ ,

### ВНТ

ВНТ – вещество, которое добавляют в пищевые продукты для защиты витаминов А и Е от окисления. Ему присвоен Е-индекс 321. Хотя до сих пор все еще обсуждается вопрос о его возможных канцерогенных свойствах, тем не менее оно используется, например, в жевательных резинках. Обозначение ВНТ является аббревиатурой сокращенного названия бутилированный гидрокситолуол. По номенклатуре IUPAC 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол, но, если хотите, можно пользоваться аббревиатурой ВНТ. Это вещество уже упоминалось в гл. 2 при знакомстве с *трет*-бутильной группой.



а интенсивность пика иона с массой 121 составляет 20 % от его интенсивности, то ясно, что пик 121 не может быть изотопным пиком, обусловленным изотопом  $^{13}\text{C}$ . Ведь в этом случае молекула должна содержать 18 атомов углерода ( $20 : 1,1 \approx 18$ ), что невозможно для молекулы с массой 120. Вполне вероятно, что к молекулярному иону относится пик с массой 121.

**Таблица 3.2. Природное содержание изотопов углерода, хлора и брома**

Элемент	Основной изотоп и его содержание	Минорный изотоп и его содержание
Углерод	$^{12}\text{C}$ 98,9 %	$^{13}\text{C}$ 1,1 %
Хлор	$^{35}\text{Cl}$ 75,8 %	$^{37}\text{Cl}$ 24,2 %
Бром	$^{79}\text{Br}$ 50,5 %	$^{81}\text{Br}$ 49,5 %

### **Определение атомного состава методом масс-спектрометрии высокого разрешения**

Из обычного масс-спектра определяют молекулярную массу (ММ) молекулы. Можно сказать, что ММ феромона опасности пчелы составляет 114. Этой молекулярной массе соответствует не только брутто-формула  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$ , но

► Причина того, что точные массы изотопов не являются целыми числами, заключается в слабом различии масс протона ( $1,67262 \cdot 10^{-27}$  кг) и нейтрона ( $1,67493 \cdot 10^{-27}$  кг); масса электрона равна ( $9,10956 \cdot 10^{-31}$  кг)

и ряд других, таких как  $C_8H_{18}$ ,  $C_6H_{10}O_2$  или  $C_6H_{14}N$ . Так как индивидуальные изотопы имеют не целочисленные массы (за исключением  $^{12}C$  по определению), то разницу в атомных составах для одной молекулярной массы можно определить, если известна точная ММ. В табл. 3.3 представлены массы ядер некоторых элементов с пятью значащими цифрами после запятой. Такая точность необходима для получения надежных результатов. Измерения масс с такой точностью дает **масс-спектрометрия высокого разрешения**.

Для молекулы феромона опасности пчел точное значение ММ равно 114,10390. В результате сопоставления возможных брутто-формул, показанных в табл. 3.4, получается убедительный результат. Точные массы до трех значащих цифр совпадают с экспериментальным значением только для  $C_7H_{14}O$ . В четвертом столбце показана разница между вычисленными и экспериментальными значениями точных масс в  $млн^{-1}$ . Одна из величин отличается от остальных своей малостью. Отметим, что различие даже во втором знаке после запятой было бы достаточным для определения правильной брутто-формулы из этих четырех.

**Таблица 3.3. Точные массы некоторых распространенных элементов**

Элемент	Изотоп	Атомная масса	Точная масса
Водород	$^1H$	1	1,00783
Углерод	$^{12}C$	12	12,00000
Углерод	$^{13}C$	13	13,00335
Азот	$^{14}N$	14	14,00307
Кислород	$^{16}O$	16	15,99492
Фтор	$^{19}F$	19	18,99840
Фосфор	$^{31}P$	31	30,97376
Сера	$^{32}S$	32	31,97207
Хлор	$^{35}Cl$	35	34,96886
Хлор	$^{37}Cl$	37	36,96590
Бром	$^{79}Br$	79	78,91835
Бром	$^{81}Br$	81	80,91635

**Таблица 3.4. Определение точного значения ММ для молекулы феромона опасности пчел**

Брутто-формула	Вычисленная ММ для $M^+$	Наблюдаемая ММ для $M^+$	Разница, в $млн^{-1}$
$C_6H_{10}O_2$	114,068075	114,1039	358
$C_6H_{14}N_2$	114,115693	114,1039	118
$C_7H_{14}O$	<b>114,104457</b>	<b>114,1039</b>	5
$C_8H_{18}$	114,140844	114,1039	369

Более важный случай представляют три иона с массами 28: азот, монооксид углерода и этен (этилен  $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ). В реальных масс-спектрах редко записывают эту область низких масс, так как некоторое количество азота обычно попадает в спектрометр вместе с пробой. Но эти три иона имеют большое значение, поэтому полезно посмотреть, насколько они различаются. Массы ионов монооксида углерода  $\text{CO}$  27,9949, азота  $\text{N}_2$  28,0061 и этилена 28,0313.

- В оставшейся части книги, когда утверждается, что молекула имеет некоторый атомный состав, можно предполагать, что он установлен методом масс-спектрометрии высокого разрешения по молекулярному иону.

Рассматривая данные табл. 3.4, следует обратить внимание на то, что в брутто-формулу при ММ 114 невозможно ввести один атом азота. Два азота – да, а один – нет. Это обусловлено тем, что любая полная молекула с одним атомом азота имеет нечетную молекулярную массу. Взглянем на масс-спектры соединений, дающих, например, хорошие молекулярные ионы при ХИ. Для нитросоединения ММ равна 127, а для амина – ММ=121. Атомы С, О и N имеют четные атомные массы и только Н – нечетную. В наборе атомов С, О и N только азот может образовывать нечетное число связей (3). Молекулы с одним атомом азота должны содержать нечетное число атомов водорода и, следовательно, нечетную молекулярную массу. Молекулы, включающие только атомы С, Н и О или с четным числом атомов азота, должны иметь четную молекулярную массу<sup>1)</sup>.

Если говорить о фрагментах молекул, т. е. катионах и радикалах, то применимо обратное. Фрагмент молекулы, по определению, имеет свободную валентность. Осколочные ионы в приведенных в этой главе масс-спектрах показывают, что это так. Фрагменты, содержащие только С, Н, О, имеют нечетные молекулярные массы, в то время как фрагменты с одним азотом – четные молекулярные массы.

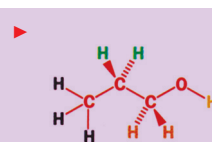
▶ Это правило соблюдается только в том случае, если в молекуле присутствуют атомы С, Н, N, O, S. Оно не соблюдается для молекул, в которых, например, содержатся атомы Cl или P.

## Ядерный магнитный резонанс

### Возможности метода ЯМР

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) позволяет обнаруживать атомные ядра и определять тип окружения, в котором они находятся внутри молекулы. Ясно, например, что водород гидроксильных групп пропанола отличается от атомов водорода углеродного скелета. Водород гидроксильных групп, например, можно заместить металлическим натрием. Методом ЯМР  $^1\text{H}$  (на ядрах  $^1\text{H}$  или протонах) можно отличить эти два типа атомов водорода. Это относится и к другим типам атомов водорода, которые присутствуют в молекулах. Подобным образом методом ЯМР  $^{13}\text{C}$  можно идентифицировать в молекуле пропанола три типа атомов углерода. В этой главе будет дано представление о спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , а затем в гл. 11 мы детально познакомимся со спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ .

Метод ЯМР универсален, он позволяет исследовать даже живой мозг человека (см. рис. 3.6 и 3.7). Основы метода не меняются: с его помощью можно детектировать ядра и, следовательно, атомы в разных окружениях. Сначала необходимо уделить некоторое время объяснению основ ЯМР.



▶ Методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  можно различить окрашенные в разные цвета атомы водорода. Метод ЯМР  $^{13}\text{C}$  позволяет различить атомы углерода.

<sup>1)</sup> Азотное правило. – Прим. перев.

■ Использование ЯМР в медицинских целях обычно называют магнитно-резонансной томографией (Magnetic Resonance Imaging, MRI) из-за опасения вызвать беспокойство пациентов словом *ядерный*.

▶ На рис. 3.7 показан типичный спектрометр ЯМР. В левой части рисунка изображен мощный сверхпроводящий магнит. Особенность этой модели – автоматический манипулятор для смены образцов, что позволяет спектрометру работать в автоматическом режиме ночью. Большой блок в центре рисунка – источник и приемник радиоизлучения. По размерам он гораздо больше компьютера для управления прибором и обработки данных, которые вводятся в него.

▶ Принято говорить, что те ядра, которые взаимодействуют с магнитными полями, обладают **ядерным магнитным моментом, или спином**. Точное число различных энергетических уровней, которые ядра могут занимать, определяется спином  $I$  определенного изотопа. Ядерный спин  $I$  может иметь различные целые и полуцелые значения, такие как 0,  $\frac{1}{2}$ , 1,  $\frac{3}{2}$ , а число разрешенных спиновых энергетических состояний в магнитном поле дается формулой  $2I + 1$ . Некоторые примеры: для  $^1\text{H}$   $I = \frac{1}{2}$ , для  $^2\text{H}(=\text{D})$   $I = 1$ , для  $^{11}\text{B}$   $I = \frac{3}{2}$  и для  $^{12}\text{C}$   $I = 0$ .



Рис. 3.6. ЯМР-томограф.

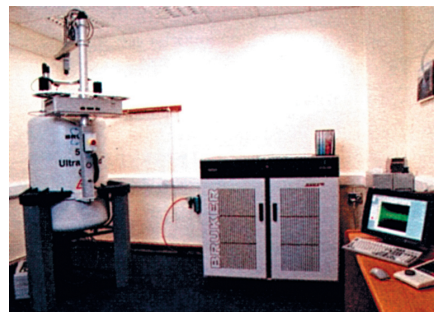


Рис. 3.7. Спектрометр ЯМР.

### *В спектроскопии ЯМР используется сильное магнитное поле*

Вообразим на минуту, что мы способны «выключить» магнитное поле Земли. Одним из результатов будет затруднение навигации из-за выхода из строя всех компасов. Их стрелки указывали бы случайное направление. При включении магнитного поля все стрелки сориентируются на север и займут низшее энергетическое состояние. Для того чтобы повернуть стрелку северным концом на юг, необходимо затратить энергию, но как только мы ее отпустим, она вернется в низшее энергетическое состояние и будет снова указывать на север.

Некоторые атомные ядра ведут себя подобно маленьким стрелкам компаса. Если поместить их в магнитное поле, то возникает разница в энергетических состояниях. Стрелка компаса может вращаться на  $360^\circ$  и число энергетических состояний, более высоких, чем «основное состояние» (стрелка указывает на север), бесконечно. Энергетические уровни атомных ядер квантованы подобно энергетическим уровням электрона, о которых пойдет речь в гл. 4. Существуют лишь определенные энергетические уровни, на которых они могут находиться. Это похоже на то, что стрелке компаса было бы разрешено указывать только на север или только на юг. Некоторые ядра (включая «обычный» углерод-12) совсем не взаимодействуют с магнитным полем, и их нельзя исследовать с помощью спектрометра ЯМР. Ядра  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , с которыми мы будем иметь дело, взаимодействуют с магнитным полем и могут находиться в двух энергетических состояниях. В приложенном к этим ядрам магнитном поле их спины могут ориентироваться либо по направлению поля, что соответствует низкому энергетическому состоянию, либо в противоположном направлении, что соответствует более высокой энергии.

Вернемся на время к аналогии с компасом. Как уже было сказано, при отключении магнитного поля Земли магнитная стрелка будет устанавливаться в произвольном направлении. При включении магнитного поля для отклонения стрелки от направления на север необходимо совершить работу. По мере увеличения напряженности внешнего магнитного поля стрелку поворачивать будет все труднее. Величина этого усилия зависит как от силы магнитного поля Земли, так и от того, насколько хорошо намагничена стрелка: если она намагничена слабо, то ее легко повернуть, если она не намагничена совсем, то вращается свободно.

Аналогичным образом ведут себя ядра во внешнем магнитном поле. Разность энергий ядерного спина, направление которого совпадает с направлением поля, и энергии спина, направленного против поля, зависит от напряженности магнитного поля и от свойств самого ядра. Чем выше напряженность приложенного к ядрам магнитного поля, тем больше разность энергий

между двумя ориентациями. К сожалению, в ЯМР эта разность так *мала*, что для ее наблюдения требуется очень-очень сильное магнитное поле.

### В спектрометрах ЯМР используются очень сильные электромагниты

Напряженность магнитного поля Земли имеет величину около  $2 \cdot 10^{-5}$  Тл (тесла). Обычный магнит, используемый в спектрометре ЯМР, создает магнитное поле напряженностью от 2 до 10 Тл, что в  $10^5$  раз сильнее магнитного поля Земли. Эти магниты представляют опасность. В помещениях, где они установлены, не должно быть стальных или железных предметов. Известны байки о неопытных сотрудниках, чьи металлические ящики с инструментами становились объектом атаки магнитов ЯМР<sup>1)</sup>. Даже при использовании больших мощных магнитов разница в энергиях спиновых состояний ядер остается незначительной. К счастью, даже эти малые различия удается регистрировать.

### В ЯМР также используются радиоволны.

В сильных магнитных полях ядра  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  могут находиться в двух энергетических состояниях. Для изменения ориентации спина ядра по полю на ориентацию против поля необходимо совершить работу, подобно тому как это происходит в случае магнитной стрелки. Разность энергий двух спиновых состояний невелика, и для перехода из одного состояния в другое большая работа не требуется. Энергия, необходимая для перескока спинов ядер, обеспечивается электромагнитным излучением в области радиочастот. Радиочастотное излучение переводит спины ядер с низшего энергетического уровня на более высокий. После возбуждения ядра стремятся вернуться в низшее энергетическое состояние, и, когда это происходит, энергия вновь излучается в виде очень слабого радиочастотного импульса, который и регистрируется.

Коротко работу спектрометра ЯМР можно представить следующим образом.

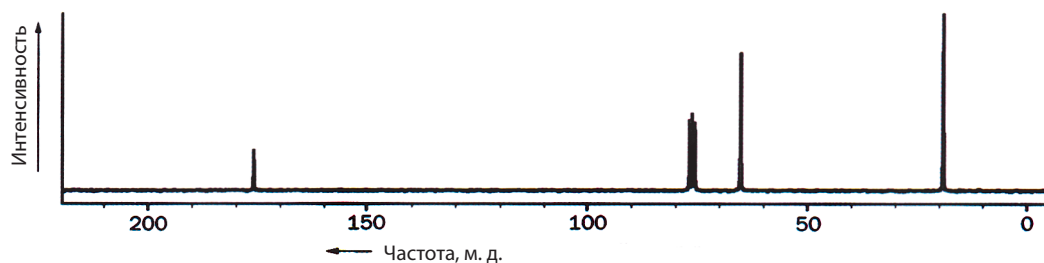
1. Пробу неизвестного соединения растворяют в подходящем растворителе и помещают в очень сильное магнитное поле. При этом для любого обладающего спином атомного ядра возникают различные энергетические уровни, точное число которых зависит от величины ядерного спина. Для ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  имеются по два энергетических состояния.
2. Проба облучается коротким радиочастотным импульсом. При этом нарушается равновесное распределение спинов ядер между двумя состояниями, некоторые ядра поглощают энергию и переходят на более высокий энергетический уровень.
3. После этого сложным радиоприемным устройством осуществляется регистрация энергии, выделяющейся при возвращении ядер на низший энергетический уровень,
4. После многократной и сложной компьютерной обработки результаты представляются в виде зависимости интенсивности (т. е. величины поглощения) от частоты. На рис. 3.8 представлен пример спектра ЯМР, к детальному рассмотрению которого мы еще вернемся.

### Почему химически неэквивалентные ядра поглощают энергию при разных частотах?

В изображенном на рис. 3.8 спектре каждый сигнал представляет атом углерода одного типа – каждый из них поглощает энергию (или испытывает **резонанс** – отсюда и название метода ядерный магнитный *резонанс*) при разных частотах. В чем состоит «различие» атомов углерода? О двух фак-

<sup>1)</sup> Эта опасность сильно преувеличена. – Прим. перев.

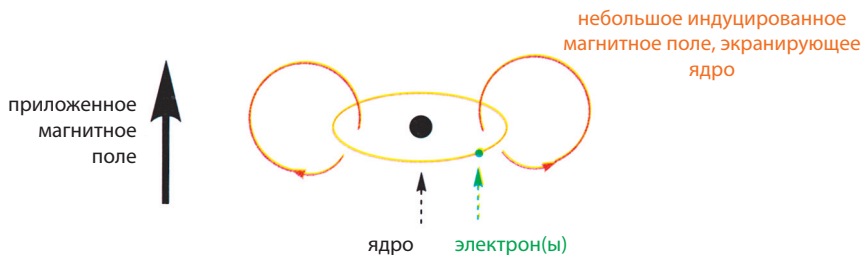




**Рис. 3.8.** Типичный спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

торах, которые влияют на различие энергий (следовательно, и на частоты), уже было сказано — это напряженность магнитного поля и тип исследуемых ядер. Отсюда можно ожидать, что все ядра  $^{13}\text{C}$  будут приходить в резонанс при одной определенной частоте, а все протоны ( $^1\text{H}$ ) — также при одной, но отличной от нее частоте. Но это не так.

Отличие в частотах для разных атомов углерода означает, что энергетические переходы между состояниями со спинами ядер, направленными по внешнему магнитному полю и против него, различны для каждого типа ядер  $^{13}\text{C}$ . Причина существования атомов углерода различного типа состоит в том, что их ядра испытывают влияние локального магнитного поля не совсем той величины, которую имеет внешнее приложенное магнитное поле. Каждое ядро окружено движущимися электронами, и в магнитном поле они порождают незначительный электрический ток. Этот ток создает собственное магнитное поле (подобно тому, как магнитное возникает в рамке с током или в соленоиде) с направлением, противоположным направлению приложенного поля. Принято говорить, что электроны экранируют ядра от внешнего поля (рис. 3.9). Если распределение электронной плотности меняется от одного атома  $^{13}\text{C}$  к другому, то изменяются локальные магнитные поля и, соответственно, резонансные частоты. Как будет показано в гл. 5, изменение электронной плотности на атоме  $^{13}\text{C}$  меняет его *химические свойства*. Спектроскопия ЯМР дает информацию не только о структуре молекулы, но и о ее химии.



**Рис. 3.9.** Экранирование ядра электронами от приложенного магнитного поля.

### • Изменения распределения электронной плотности вокруг ядра оказывает влияние :

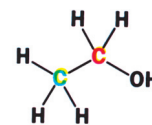
- на локальное *магнитное поле* в области исследуемого ядра,
- на резонансную *частоту* ядра
- на *химию* данного атома в составе молекулы

Изменение резонансной частоты называют *химическим сдвигом* и обозначают буквой  $\delta$ .



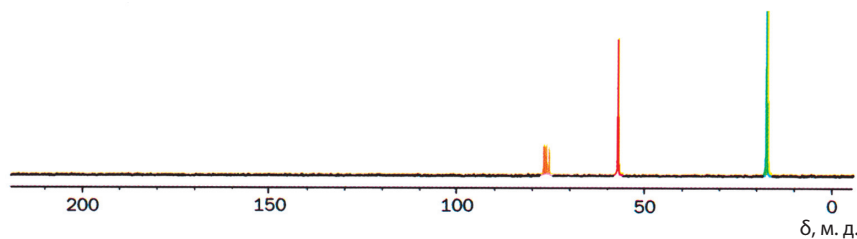
В качестве примера рассмотрим молекулу этанола. В области атома углерода, к которому присоединена гидроксильная группа (отмеченного красным цветом), электронная плотность будет понижена по сравнению с атомом углерода, отмеченным зеленым цветом, так как кислород, будучи более электроотрицательным элементом, оттягивает электронную плотность с атома углерода.

Магнитное поле, действующее на ядро отмеченного красным цветом атома углерода, имеет напряженность несколько большую, чем в области ядра, отмеченного зеленым цветом атома углерода с более высокой электронной плотностью. Таким образом, «красный» углерод менее экранирован от приложенного внешнего магнитного поля; другими словами, он **дезэкранирован**. Поскольку связанный с кислородом атом углерода «чувствует» более сильное внешнее магнитное поле, разница в энергетических состояниях двух спиновых ориентаций его ядер больше. Чем больше разница энергий, тем выше резонансная частота. В данном случае для атома углерода, отмеченного красным цветом, с присоединенной ОН-группой резонанс ожидается при более высокой частоте, чем для атома углерода зеленого цвета, что и наблюдается в приведенном на рис. 3.10 спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ .



этанол

■ На данной структуре показаны все обсуждаемые атомы углерода и водорода.



► Пики при 77 м. д., отмеченные коричневым цветом, принадлежат обычно используемому в качестве растворителя  $\text{CDCl}_3$  и пока не рассматриваются. Их происхождение будет объяснено в гл. 15.

Рис. 3.10. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  этанола.

### Шкала химических сдвигов.

Шкала спектра ЯМР размечена не в единицах напряженности магнитного поля и не в единицах радиочастот, а в миллионных долях (м. д.). Объяснение состоит в следующем. Точная частота, при которой данное ядро дает резонансный сигнал, зависит от напряженности внешнего магнитного поля. Это означает, что если спектры образца регистрируют на спектрометрах ЯМР с различающимися напряженностями магнитных полей, то резонанс происходит при разных частотах. Жизнь исследователя стала бы очень трудной, если бы невозможно было точно сказать, где появится нужный сигнал. Поэтому принято рассчитывать расстояние, выраженное в долях рабочей частоты спектрометра, между нужным сигналом и сигналом некоторого стандартного образца. Известно, что все протоны при данной напряженности магнитного поля дают резонансные сигналы примерно при одной частоте. Но *точное* значение частоты каждого сигнала зависит от химического окружения, в котором находится ядро, т. е. от значения электронной плотности. Приближенное значение частоты (рабочая частота спектрометра) прямо зависит от напряженности поля магнита. Чем сильнее магнит, тем выше рабочая частота. В повседневной работе химики обычно используют не напряженность магнитного поля в теслах (Тл), а частоты, которые измеряются в герцах (Гц). Спектрометр с напряженностью магнитного поля 9,4 Тл имеет рабочую частоту 400 МГц, так как это резонансная частота для протонов при данной напряженности поля. Другие ядра, например  $^{13}\text{C}$ , будут давать

в этом поле резонансные сигналы на других частотах, но, характеризуя прибор, принято указывать его рабочую частоту для протонов.

### Тетраметилсилан (ТМС) – стандартное вещество

В качестве стандартного вещества обычно используют тетраметилсилан (ТМС). Это силан ( $\text{SiH}_4$ ), в котором все атомы водорода замещены метильными группами  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ . Все четыре атома углерода, связанные с кремнием, эквивалентны и, поскольку кремний – более электроположительный элемент, чем углерод, на них электронная плотность повышена. Поэтому они более экранированы, чем атомы углерода большинства органических соединений, и их резонанс наблюдается при несколько более низкой частоте. Это означает, что сигнал стандартного образца находится не в средней части спектра, а с краю, что удобно.

Химический сдвиг  $\delta$  в миллионных долях (м. д.) данного ядра в образце определяется через частотные характеристики следующим образом:

$$\delta = [\text{частота}(\text{Гц}) - \text{частота ТМС (Гц)}] / \text{частота ТМС (МГц)}$$

Таким образом, уже неважно, какую рабочую частоту (и напряженность магнитного поля) имеет спектрометр ЯМР. Сигналы данного вещества (например, этанола) будут иметь одинаковые химические сдвиги на всех приборах, если они выражены в миллионных долях. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  этанола присоединенный к гидроксильной группе углерод (красного цвета) дает резонансный сигнал при 57,8 м. д., а углерод метильной группы (зеленого цвета) при 18,2 м. д. ТМС по определению дает сигнал при 0 м. д. В большинстве органических соединений ядра углерода  $^{13}\text{C}$  имеют большие величины химических сдвигов, обычно от 0 до 200 м. д.

Вернемся к показанному на рис. 3.8 спектру, который воспроизведен на рис. 3.11, и продемонстрируем на его примере обсуждаемые особенности. Спектр зарегистрирован при рабочей частоте 100 МГц; горизонтальная ось – ось частот, но обычно на нее наносят значения химических сдвигов в м. д. Каждая миллионная доля в единицах частоты (в этом случае это одна м. д. от 100 МГц) составляет 100 Гц. Можно сразу сказать, что три сигнала в спектре при 176,8, 66,0 и 19,9 м. д. указывают на присутствие в молекуле

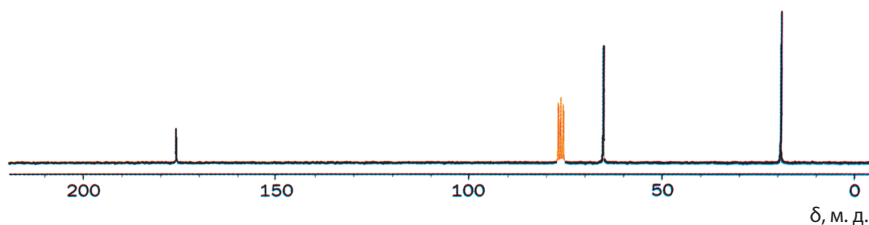


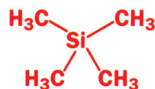
Рис. 3.11. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  молочной кислоты.

атомов углерода трех разных типов.

Для удобства можно определить, в каком химическом окружении находятся атомы углерода. В спектрах  $^{13}\text{C}$  можно выделить четыре главные области:

#### Области спектра ЯМР $^{13}\text{C}$ (шкала в м. д.)

Ненасыщенные атомы углерода, связанные с кислородом ( $\text{C}=\text{O}$ )	Ненасыщенные атомы углерода ( $\text{C}=\text{C}$ и ароматические)	Насыщенные атомы углерода, связанные с кислородом ( $\text{CH}_3\text{O}$ , $\text{CH}_2\text{O}$ и т. д.)	Насыщенные атомы углерода ( $\text{CH}_3$ , $\text{CH}_2$ , $\text{CH}$ )
$\delta=150 - 200$	$\delta=100 - 150$	$\delta=50 - 100$	$\delta=0 - 50$



Тетраметилсилан (ТМС)

Кремний и кислород оказывают противоположное влияние на соседний атом углерода: кремний его экранирует, а кислород – дезэкранирует. Электроотрицательности: Si – 1,8; C – 2,5; O – 3,5.

Снова проигнорируем отмеченные коричневым цветом сигналы растворителя, так как в данный момент они не представляют для нас интереса. Не нужно обращать внимания на разную интенсивность пиков. Это следствие условий регистрации спектра.

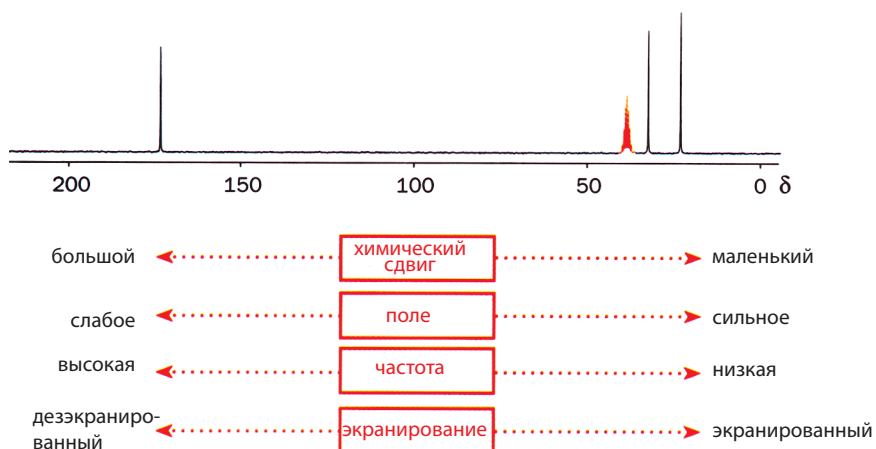
насыщенные атомы углерода (0 – 50 м. д.), насыщенные атомы углерода, связанные с кислородом (50 – 100 м. д.), ненасыщенные атомы углерода (100 – 150 м. д.) и ненасыщенные атомы углерода, связанные с кислородом, например группы C=O (150 – 200 м. д.).

Представленный на рис. 3.11 спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  принадлежит молочной (2-гидроксипропановой) кислоте. Когда вы перелистываете страницу книги, в мышцах руки из глюкозы образуется некоторое количество молочной кислоты – продукта, который получается из глюкозы при физической нагрузке в анаэробных условиях. Каждый из трех атомов углерода молочной кислоты дает отдельный сигнал в спектре ЯМР.

### Способы описания химических сдвигов

Значения химических сдвигов в  $\delta$ -шкале возрастают от нуля (сигнал ТМС) справа налево, т. е. в обратном направлении по отношению к обычному расположению шкал. Хотя химические сдвиги вблизи нуля имеют малые величины, эту область называют «областью сильного поля», так как сильное поле находится с этого края шкалы. Чтобы избежать путаницы, принято говорить «большой» или «маленький» химический сдвиг и «большие» или «малые»  $\delta$  или использовать выражение «сдвиги в сильном поле» для малых  $\delta$  и «сдвиги в слабом поле» для больших  $\delta$ .

Одно полезное понятие «экранирование» уже использовалось. Каждое ядро углерода окружено электронами, которые экранируют его от приложенного поля. Наиболее экранированы насыщенные атомы углерода, у них самые маленькие химические сдвиги (0 – 50 м. д.) и они дают сигналы в сильном поле. Один электроотрицательный атом кислорода смещает сигнал в область слабого поля к 50 – 100 м. д. Происходит дезэкранирование ядра. Ненасыщенные атомы углерода еще менее экранированы (100 – 150 м. д.) из-за характера распределения электронной плотности вокруг ядер. Если  $\pi$ -связь образует кислород, то ядра дезэкранируются еще больше и резонансные сигналы смещаются в область около 200 м. д. На рис. 3.12 показаны различные способы представления химических сдвигов в спектрах ЯМР.



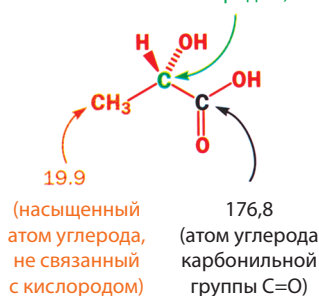
**Рис. 3.12.** Способы представления химических сдвигов в спектрах ЯМР.

### Краткий обзор спектров ЯМР простых молекул

Прежде чем рассматривать спектры ЯМР неизвестных структур, познакомимся со спектрами некоторых простых соединений. На рис. 3.13 показан простой спектр ЯМР гександиовой кислоты. Во-первых, возникает вопрос: почему

молочная кислота  
(2-гидроксипропановая кислота)

66,0 (насыщенный атом углерода,  
связанный с кислородом)



▶ Первоначально спектры ЯМР регистрировали, изменяя напряженность поля магнита. В настоящее время спектры регистрируют в импульсном режиме. Термины «слабое и сильное поле» остались с того времени, когда развертку спектра осуществляли путем изменения напряженности магнитного поля.

■ Если после изучения гл. 4 вернуться к этой главе, то можно понять, что ненасыщенные атомы углерода дополнительно дезэкранированы из-за существования узловой плоскости  $\pi$ -связи, в которой отсутствует электронная плотность, поэтому электроны  $\pi$ -связей менее эффективны при экранировании, чем электроны  $\sigma$ -связей.

■ Почему данное соединение не называют «гексан-1,6-диовая кислота»? Кислотные функциональные группы могут быть только на концах углеводородных цепей, поэтому другие гександиовые кислоты невозможны, а локанты 1 и 6 излишни.

для шести атомов углерода наблюдается только три сигнала? Это является следствием симметрии молекулы, поскольку две идентичные карбоксильные группы дают один сигнал при 172,2 м. д. То же можно сказать и о попарно эквивалентных атомах С-2 и С-5, С-3 и С-4. Все они насыщенные и дают сигналы в области 0 – 50 м. д. Атомы углерода, соседние с электроноакцепторными группами  $\text{CO}_2\text{H}$ , более дезэкранированы, чем другие. Сигнал 33,2 м. д. относится к С-2/С-5, а сигнал 24,0 м. д. – к С-3/С-4.

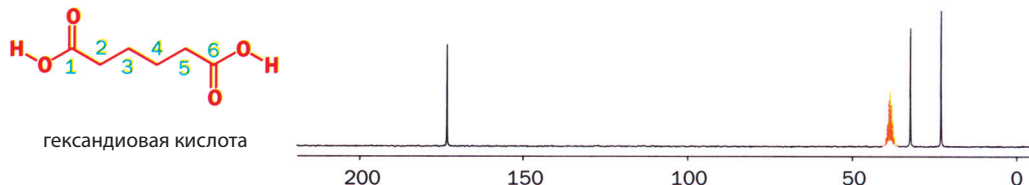


Рис. 3.13. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  гександиовой кислоты.

■ Этот спектр зарегистрирован в другом растворителе – ДМСО (ДиМетилСульфОксиде). Сигналы растворителя, отмеченные коричневым цветом, находятся в другой области и имеют иную форму. При ознакомлении со спектром в первую очередь нужно идентифицировать сигналы растворителя.

В молекуле феромона опасности пчел (гептан-2-она) отсутствует симметрия и все 7 атомов углерода неэквивалентны. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рис. 3.14) сразу идентифицируется сигнал карбонильного углерода (сигнал при 208,8 м. д. помечен красным цветом), но с оставшейся частью молекулы разобраться труднее. Вероятно, два соседние с карбонильной группой атома углерода дают сигналы в более слабом поле, в то время как сигнал С-7 проявляется в самом сильном поле (13,9 м. д.). Важно, чтобы в спектре было соответствующее числу неэквивалентных атомов число сигналов и примерно правильные значения их химических сдвигов. Если это так, то не стоит бес-

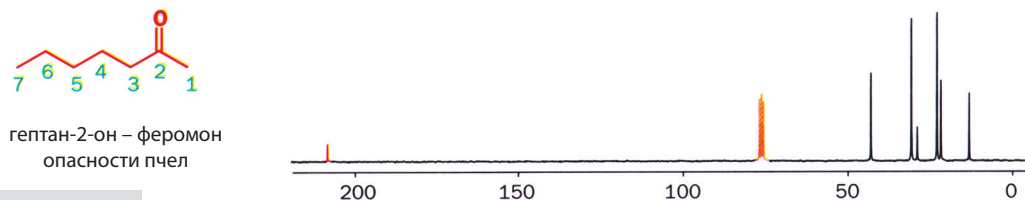


Рис. 3.14. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  гептан-2-она.

■ В этом спектре сигнал карбонильного углерода имеет особенно низкую интенсивность, что характерно для атомов углерода, не связанных с протонами.

■ Спектр ЯМР ВНТ указывает на то, что происходит быстрое вращение *tert*-бутильных групп и все три метильные группы в них дают только один сигнал.

покоиться по поводу точного отнесения каждого сигнала к каждому атому углерода.

На с. 78 встречалось соединение ВНТ с брутто-формулой  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ , и первый вопрос, который возникал, почему 15 атомов углерода дают в спектре только 7 сигналов? Очевидно, из-за высокой симметрии. Молекула имеет, как изображено на рис. 3.15, вертикальную плоскость симметрии, перпендикулярную плоскости страницы. Очень сильный сигнал с  $\delta = 30,4$  м. д. принадлежит

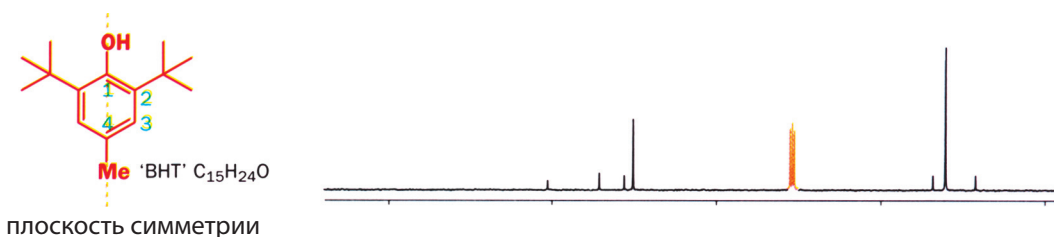
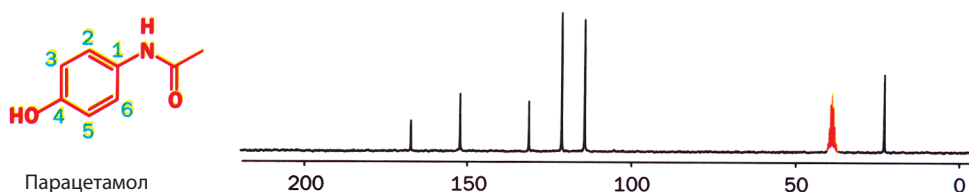


Рис. 3.15. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ВНТ.

шести эквивалентным метильным группам, а другие два сигнала в области 0 – 50 м. д. – метильной группе при С-4 и центральным атомам углерода *трет*-бутильных групп. В ароматической области имеется только четыре сигнала, так как обе половины молекулы одинаковы. Как и в последнем примере, точное отнесение сигналов не проводится, проверяется лишь число сигналов с соответствующими химическими сдвигами.

Парацетамол – популярное болеутоляющее средство с простой структурой. Это фенол с амидной группой в бензольном кольце. В его спектре ЯМР (рис. 3.16) имеются сигнал одного насыщенного атома углерода при 24 м. д. (метильная группа боковой амидной цепи), сигнал одной карбонильной группы при 168 м. д. и четыре пика при 115, 122, 132 и 153 м. д. Они принадлежат атомам углерода бензольного кольца. Только четыре пика появляются, потому что происходит быстрое вращение амидной группы  $\text{NHCOCH}_3$  относительно связи С-1–N. Вследствие этого пары атомов С-2 и С-6, С-3 и С-5 проявляются в спектре как эквивалентные. Почему один из ароматических сигналов при 153 м. д. попадает в область карбонильного углерода  $\text{C}=\text{O}$ ? Это должен быть сигнал атома С-4, соединенного с кислородом. Заметим, что этот атом углерода дезэкранирован в меньшей степени, чем обычная карбонильная группа  $\text{C}=\text{O}$ , которая дает сигнал при 168 м. д.



**Рис. 3.16.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  парацетамола.

### Эффекты дезэкранирования в области насыщенных атомов углерода

Дезэкранирование уже упоминалось несколько раз. В эталонном соединении ТМС ( $\text{Me}_4\text{Si}$ ) атомы углерода экранированы очень сильно, поскольку кремний имеет более низкую электроотрицательность (более электроположителен), чем углерод. Кислород смещает сигналы насыщенного атома углерода в область слабого поля или повышает их химические сдвиги (50 – 100 м. д.) вследствие его гораздо более высокой по сравнению с углеродом электроотрицательности, стягивания электронной плотности с атома углерода и поляризации связи С–О. Между этими крайними случаями находится группа  $\text{CO}_2\text{H}$ , которая смещает сигнал соседнего с ней атома углерода до 35 м. д. Такие вариации химического сдвига внутри каждого из интервалов в 50 м. д. в спектре являются полезным и простым ориентиром при установлении структуры.

- Электроотрицательные атомы смещают сигналы соседних атомов углерода в область слабого поля (к более высоким  $\delta$ ) за счет дезэкранирования.

Для следующего за карбоксильной группой атома углерода атомы кислорода не являются соседними, но эффект дезэкранирования, хотя и не такой большой, на нем проявляется.

Обратное утверждение также является верным – менее электроотрицательные (более электроположительные) атомы смещают сигнал соседнего атома углерода в сильное поле. В органических молекулах только несколько

атомов более электроположительны, чем кремний, и экранируют углерод сильнее, чем в  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Важными элементами с этой точки зрения являются только металлы. Когда углерод более экранирован, чем в ТМС, его химический сдвиг имеет отрицательную величину. В этом нет ничего странного – нуль на шкале ЯМР является условной точкой. В табл. 3.5 показаны некоторые изменения химических сдвигов сигналов углерода метильной

**Таблица 3.5. Влияние электроотрицательности на химический сдвиг**

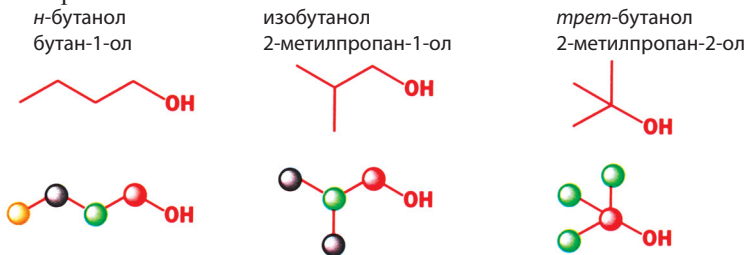
Электронный эффект	Электроотрицательность связанного с углеродом атома	Соединение	$\delta(\text{CH}_3)$ , м. д.	
подача электронной плотности	1,0	$\text{CH}_3\text{-Li}$	-14	-22,4
↑	2,2	$\text{CH}_3\text{-H}$	-2,3	-10,7
слабый эффект	1,8	$\text{CH}_3\text{-SiMe}_3$	0,0	-8,4
эффекта нет	2,5	$\text{CH}_3\text{-CH}_3$	8,4	0
слабый эффект	3,1	$\text{CH}_3\text{-NH}_2$	26,9	18,5
↓	-	$\text{CH}_3\text{-COR}$	~30	~22
оттягивание электронной плотности	3,5	$\text{CH}_3\text{-OH}$	50,2	41,8
	4,1	$\text{CH}_3\text{-F}$	75,2	66,8

Сходные, но более подробные корреляции будут рассмотрены в гл. 11 и 15.

группы, вызванные изменением электроотрицательности соседнего атома. В последней колонке табл. 3.5 показано влияние заместителей на химические сдвиги по сравнению с этаном. В молекуле этана отсутствует электронный эффект, так как в роли заместителя выступает другая метильная группа, и эта колонка дает общее представление об изменении химических сдвигов под влиянием заместителя. В первом приближении эти химические сдвиги аддитивны. Вернувшись к спектру молочной кислоты на рис. 13.11, видим, что химические сдвиги для насыщенных атомов углерода составляют 19,9 и 66,0 м. д. Сигнал с химическим сдвигом 66,0 м. д. относится к углероду, связанному с кислородом и соседнему с карбонильной группой, поэтому суммарный эффект составит около  $42 + 22 = 64$ , что является не такой плохой оценкой.

### Спектроскопия ЯМР – мощный инструмент определения неизвестных структур

Простые соединения быстро идентифицируются методом ЯМР. Представленные ниже три спирта с общей брутто-формулой  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$  имеют различающиеся спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ .







Атомы углерода окрашены случайным образом.

Обозначения *n*-, *изо*- и *трет*- были объяснены в гл. 2 (с. 44-46)

В структуре каждого из показанных спиртов имеется связанный с кислородом насыщенный атом углерода, и химические сдвиги их сигналов близки. Кроме того, в молекуле имеются атомы углерода, отстоящие от кислорода на один атом. Их сигналы проявляются в области 0 – 50 м. д., в данном случае около 30 – 35 м. д.. Отметим сходство этих химических сдвигов с химическими



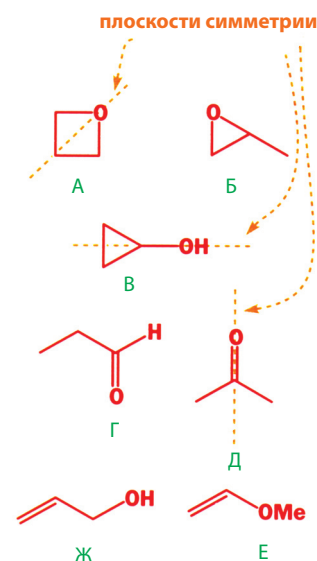
$\delta$ , м. д.	<i>n</i> -Бутанол	Изобутанол	<i>трет</i> -Бутанол
	62,9	70,2	69,3
	36,0	32,0	32,7
	20,3	20,4	–
	15,2	–	–

сдвигами сигналов атомов углерода, связанных с карбонильной группой (см. табл. 3.5). В каждом случае имеется фрагмент C – C – O и эффекты почти одинаковы. В двух из этих спиртов имеются атомы углерода, еще дальше отстоящие от кислорода, с меньшими химическими сдвигами (в более сильном поле, более экранированные) до 20 м. д., но только в *n*-бутаноле есть удаленный атом углерода, который дает сигнал около 15,2 м. д. Число сигналов и их химические сдвиги помогают однозначно идентифицировать молекулы.

Более близким к реальной химической практике примером могла бы служить неизвестная молекула с брутто-формулой  $C_3H_6O$ . Для нее могут существовать семь показанных здесь структур. В трех из них – А, В и Д – имеются элементы симметрии, что приводит к наличию в этих структурах только двух типов атомов углерода. При идентификации структур рекомендуется внимательно анализировать спектры. Два карбонильных соединения – Г и Д – имеют по одному сигналу в области 150–220 м. д., но структура Г содержит два различных насыщенных атома углерода, а структура Д – только один. В двух алкенах Е и Ж имеется по одному насыщенному атому углерода, связанному с кислородом, но в структуре Е есть два обычных ненасыщенных атома углерода (100–150 м. д.), в то время как в виниловом эфире Ж – один ненасыщенный концевой атом углерода и один ненасыщенный атом углерода, присоединенный к кислороду. Отнесения сигналов в трех насыщенных соединениях (А, Б, В) представляют более сложную проблему. В эпоксиде Б имеются два связанных с кислородом атома углерода (100–150 м. д.) и один насыщенный углерод. Оставшиеся две структуры А и В дают по одному сигналу в областях 0–50 м. д. и 50–100 м. д. Надежное распознавание этих структур можно выполнить только с использованием протонного ЯМР (гл. 11) и в некоторой степени с помощью ИК-спектроскопии, с которой мы кратко познакомимся далее. На рис. 3.17 представлены спектры ЯМР  $^{13}C$  трех из приведенных структурных формул.

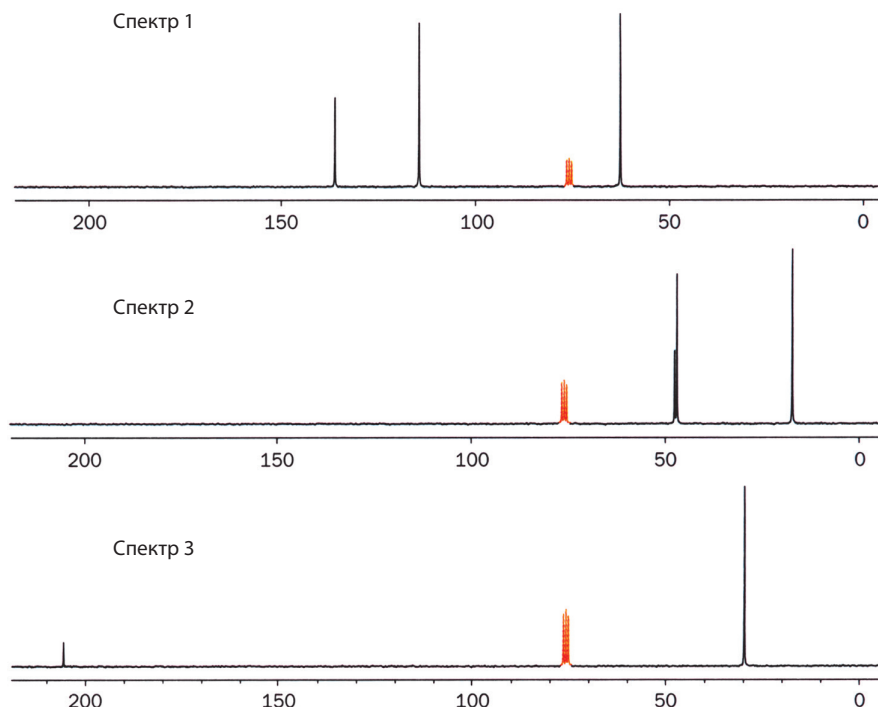
Попробуйте, не читая следующий абзац, отнести спектры к структурам А–Ж. Попытайтесь провести отнесение сигналов к каждому из атомов углерода.

Эта задача не должна вызвать больших затруднений. Спектр 3 может принадлежать только карбонильному соединению с двумя одинаковыми другими атомами углерода – ацетону  $Me_2CO$  (Д). Отметим, что очень большая величина химического сдвига (очень слабое поле) для сигнала  $C=O$  (206,6 м. д.) характерна для простого кетона. В спектре 1 наблюдаются сигналы двух ненасыщенных атомов углерода и насыщенного углерода, соседнего с кислородом, что может соответствовать структурам Е или Ж. Фактически это должно быть соединение Е, так как сигналы обоих ненасыщенных атомов углерода близки (137 и 116 м. д.) и нет ни одного, соседнего с атомом кислорода (>150 м. д., ср. 206,6 в спектре 3). Остался спектр 2, в котором нет сигналов атомов углерода, соседних с кислородом, так как все химические сдвиги расположены меньше 50 м. д. Такого соединения, которое соответствовало бы этому спектру нет, но два сигнала 48,0 и 48,2 м. д. подозрительно близко от границы диапазона. Конечно, они принадлежат атомам углерода, связанным с кислородом, и спектр 2 относится к соединению Б.



■ Эпоксид – это трехчленный циклический простой эфир.





**Рис. 3.17.** Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  разных соединений с брутто-формулой  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ .

## Инфракрасные спектры

### *Инфракрасная спектроскопия как метод идентификации функциональных групп.*

Некоторые функциональные группы, например  $\text{C}=\text{O}$  или  $\text{C}=\text{C}$ , можно обнаружить с помощью спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$ , поскольку в них содержатся атомы углерода, а вывод о присутствии в молекуле других групп, например  $\text{OH}$ , делается на основании химических сдвигов связанных с ними атомов углерода. Но некоторые функциональные группы в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  не проявляются совсем и среди них  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ , производные карбонильных соединений, такие как  $\text{COCl}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$  и  $\text{CONH}_2$ . Инфракрасная (ИК) спектроскопия позволяет определять эти функциональные группы, поскольку она регистрирует валентные и деформационные колебания связей, а не свойства отдельных атомов. Особенно хорошо детектируются валентные колебания несимметричных полярных связей в функциональных группах, таких как  $\text{OH}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$  и  $\text{NO}_2$ .

В спектроскопии ЯМР для стимулирования переходов между спиновыми состояниями ядер требуется электромагнитное излучение в радиочастотном диапазоне. Энергия, необходимая для растяжения и изгиба связей, остается очень незначительной, хотя соответствует гораздо более коротким волнам. Это излучение находится в инфракрасной области, что отвечает тепловому излучению с длинноволновой стороны видимого спектра. Когда углеродный скелет молекулы колеблется, происходит взаимодействие всех растягивающихся и сжимающихся связей, и поглощение излучения, вызванное такими сложными колебаниями, неинформативно.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Такие колебания называются нехарактеристическими. – Прим. перев.

Но колебания некоторых связей происходят независимо от остальной части молекулы<sup>1)</sup>. Это происходит в том случае, если данная связь

- гораздо сильнее или слабее, чем соседние связи,
- связанные атомы в ней сильно различаются по массам.

Соотношение между частотой колебания вдоль связи, массами связанных атомов и жесткостью связи на основании закона Гука в приближении простого гармонического осциллятора выражается следующим уравнением<sup>2)</sup>:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{f}{\mu}}$$

Это уравнение показывает, что частота колебания  $\nu$  пропорциональна корню квадратному из **силовой постоянной**  $f$ , отражающей силу связи, и обратно пропорциональна **приведенной массе**  $\mu$ , которая представляет произведение двух связанных масс, деленное на их сумму:

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

В случае более сильных связей и легких атомов частоты колебаний выше. Может создаться впечатление, что более сильные связи должны совершать более медленные колебания, но, представив колебания двух стальных пружин – жесткой и слабой, мы быстро придем к правильному заключению.

ИК-Спектры – это спектры поглощения. Образец облучают ИК-излучением, частота которого изменяется в определенных пределах. При поглощении образцом характерных длин волн интенсивность излучения, падающего на приемник, уменьшается, что и регистрируется в виде спектра. При регистрации ИК-спектров обычно используют характеристику частоты, называемую **волновым числом** ( $\text{см}^{-1}$ ), которая обратно пропорциональна обычной длине волны, измеренной в  $\text{см}^3$ ). Измерения ИК-спектров обычно проводят в диапазоне  $500 - 4000 \text{ см}^{-1}$ . При развертке спектра более высокие волновые числа находятся в левой части шкалы.

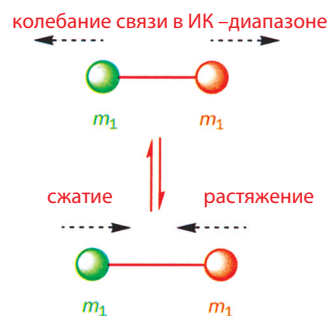
Здесь необходимо использовать следующее уравнение:

Энергия  $E$ , необходимая для возбуждения колебания связи, пропорциональна частоте излучения или обратно пропорциональна длине волны.

$$E = h\nu = h \frac{c}{\lambda}, \text{ так как } \lambda = \frac{c}{\nu}$$

Длина волны и частота – две эквивалентные характеристики одного и того же колебания. Для растяжения более прочной связи требуется больше энергии, и, как видно из данного уравнения, чем больше энергия, тем выше волновое число ( $\text{см}^{-1}$ ) и тем меньше длина волны ( $\text{см}$ ).

Для регистрации спектра образец либо растворяют в таком растворителе, как  $\text{CHCl}_3$  (хлороформ), в спектре которого имеется несколько полос, либо запрессовывают в прозрачную для ИК-излучения таблетку из твердого порошкообразного КВг, либо растирают в виде пасты с вазелиновым маслом,



**Закон Гука** описывает движение двух масс, связанных упругой связью. Этот закон рассматривается в курсе физики, и в данном случае важен результат его применения<sup>‡</sup>.

<sup>‡</sup> Закон Гука выражает линейную зависимость между механическими напряжениями и малыми деформациями в упругой среде. В данном случае предполагается, что упругие свойства химической связи подчиняются этому закону.

►  $h$  – постоянная Планка,  $c$  – скорость света.

<sup>1)</sup> Такие колебания называются характеристичными. – Прим. перев.

<sup>2)</sup> Данная формула справедлива для двухатомных молекул. В случае многоатомных молекул теория значительно сложнее. – Прим. перев.

<sup>3)</sup> Частоты измеряют в герцах ( $\text{Гц}$ ,  $\text{с}^{-1}$ ). – Прим. перев.

называемым «нуйол» (смесь углеводородов)<sup>1)</sup>. Растворы в  $\text{CHCl}_3$  не следует использовать для регистрации спектров в области валентных колебаний связей  $\text{C}-\text{Cl}$ , а вазелиновое масло в области валентных колебаний  $\text{C}-\text{H}$ . Это не является большим недостатком, поскольку почти все органические соединения имеют те или иные связи  $\text{C}-\text{H}$ .

Теперь рассмотрим более подробно соотношение между силой связи и частотой колебаний. Закон Гука устанавливает зависимость частоты колебаний от масс и от прочности связи; эту двойную зависимость можно проиллюстрировать на примере ряда связей разных элементов с углеродом.

► Прежде чем делать какие-либо заключения, обязательно нужно выяснить способ подготовки образца для регистрации спектра.

► На рис. 3.18 показан простой ИК-спектрофотометр, на котором были зарегистрированы представленные в этой книге ИК-спектры. Внутри кюветного отделения виден металлический держатель для размещения образца в луче спектрофотометра. Обработка спектров производится на изображенном справа компьютере.



Рис. 3.18. ИК-Спектрофотометр.

Значения частот, на которые преимущественно влияют массы атомов (чем легче атом, тем выше частота)

$\text{C}-\text{H}$	$\text{C}-\text{D}$	$\text{C}-\text{O}$	$\text{C}-\text{Cl}$
$3000\text{ см}^{-1}$	$2200\text{ см}^{-1}$	$1100\text{ см}^{-1}$	$700\text{ см}^{-1}$

Значения частот, на которые преимущественно влияет прочность связей (чем прочнее связь, тем выше частота)

$\text{C}\equiv\text{O}$	$\text{C}=\text{O}$	$\text{C}-\text{O}$
$2143\text{ см}^{-1}$	$1715\text{ см}^{-1}$	$1100\text{ см}^{-1}$

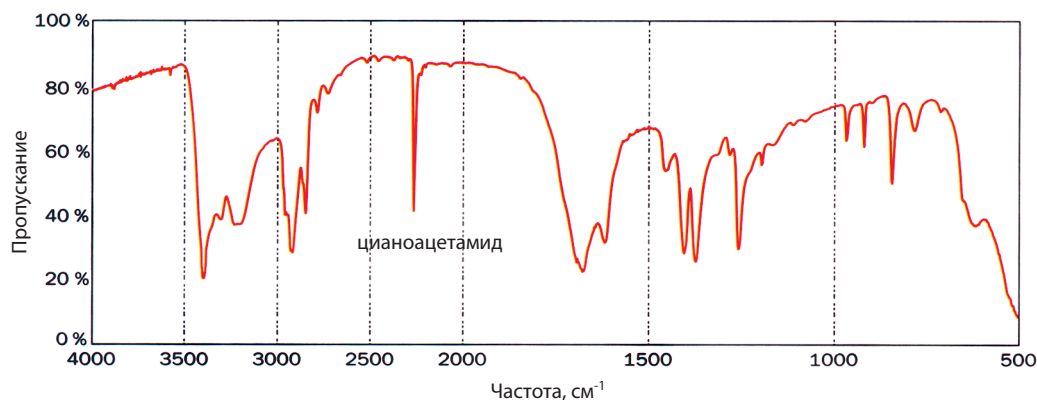
Первоначально ИК-спектры регистрировали таким образом, что базовая линия находилась в верхней части спектра, а пики были направлены вниз. Можно сказать, что они изображены «вверх ногами» и «задом наперед». По крайней мере к обратной горизонтальной шкале, как это уже было в ЯМР, мы привыкли. Новой особенностью является то, что при  $2000\text{ см}^{-1}$  изменяется масштаб шкалы, и правая половина спектра является более подробной, чем левая. Типичный спектр представлен на рис. 3.19.

<sup>1)</sup> Указанные приемы подготовки проб применяются в случае твердых веществ. Для регистрации ИК-спектров жидкостей используют либо жидкостную кювету, либо раздавленную каплю жидкой пробы между солевыми пластинами – *Прим. перев.*

### Четыре важных диапазона в ИК-спектрах

Обычно в ИК-спектре имеется множество полос, особенно в правой (низкочастотной) части. Именно поэтому с этой стороны шкала должна быть растянута. Многие из этих полос возникают при взаимодействии колебаний нескольких связей, так что левая часть спектра оказывается более полезной.

▶ ИК-Спектры изображены «вверх ногами», так как на них показана зависимость от волнового числа величины **пропускания** (количества света, достигающего детектора), а не оптической плотности.

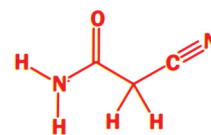


**Рис. 3.19. Типичный ИК-спектр.**

Первая область от 4000 до примерно 2500  $\text{см}^{-1}$  является областью валентных колебаний связей C–H, N–H и O–H. Большинство атомов, образующих молекулы органических соединений (например, C, N, O) имеют примерно одинаковые массы. Атом водорода на порядок легче, чем любой из них, и его влияние на приведенную массу и, соответственно, на частоту валентного колебания относительно велико. Приведенная масса для фрагмента C–C имеет величину  $(12 \cdot 12)/(12+12)=144/24=6,0$ . При замене одного из атомов углерода на атом водорода новая приведенная масса будет иметь величину  $(12 \cdot 1)/(12+1)=12/13=0,92$ , а при замене атома углерода на атом фтора  $(12 \cdot 19)/(12+19)=228/31=7,35$ . Из этих оценок видно, что при увеличении массы одного атома до 19 (F) происходит небольшое изменение приведенной массы, при ее уменьшении до 1 (H) это изменение очень велико.

Даже самые прочные связи – тройные, такие как  $\text{C}\equiv\text{C}$  или  $\text{N}\equiv\text{N}$ , – поглощают по сравнению со связями с водородом в области более низких волновых чисел: 2500 – 2000  $\text{см}^{-1}$ . Этот и два других диапазона спектра располагаются в соответствии с убыванием прочности связей, а приведенные массы в них примерно одинаковы. Волновые числа для двойных связей C=C и C=O находятся в интервале 1900 – 1500  $\text{см}^{-1}$ , а для одинарных связей – в правой части спектра. Упомянутые диапазоны волновых чисел сведены в таблице, которую желательно запомнить.

Возвращаясь к типичному спектру, мы видим в области X – H полосы около 2950  $\text{см}^{-1}$ , которые обусловлены валентными колебаниями связей C – H в группах  $\text{CH}_3$  и  $\text{CH}_2$ . Одна узкая полоса в области тройных связей (2270  $\text{см}^{-1}$ ) принадлежит группе  $\text{C}\equiv\text{N}$ , а сильная полоса около 1670  $\text{см}^{-1}$  – группе C=O. Далее будет дано объяснение различию интенсивностей полос в ИК-спектрах. Оставшаяся часть спектра попадает в область одинарных связей. Эту область обычно подробно не интерпретируют, но она в целом характерна для данного соединения, подобно тому, как отпечатки пальцев характерны для отдельного человека. Обычно ее называют **областью отпечатков пальцев**. Полезной информацией, полученной из

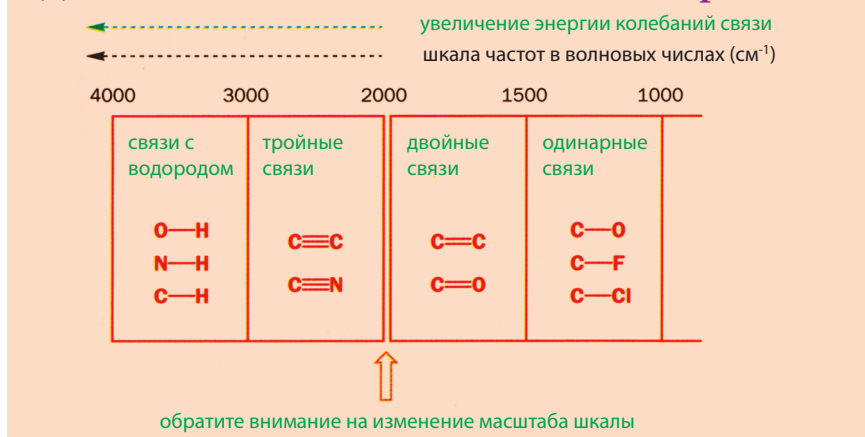


цианоацетамид  
(спектр снят в вазелиновом масле)

■ Понятие о приведенной массе было введено на с. 93

■ Вспомним, что в соответствии с законом Гука частота колебаний зависит как от масс, так и от силовой постоянной (прочности связи).

### • Диапазоны волновых чисел в ИК-спектре



этого спектра, является обнаружение групп CN, C=O и определение точного положения полосы поглощения C=O.

### Идентификация связей C—H, N—H и O—H в области валентных колебаний X—H

Приведенные массы для C—H, N—H и O—H примерно одинаковы. Отличия в положениях этих полос в ИК-спектрах возникают из-за разницы в энергиях связей. Валентные колебания C—H проявляются около  $3\,000\text{ см}^{-1}$  (фактически их используют редко, так как связи C—H есть почти во всех органических соединениях). Валентные колебания N—H проявляются около  $3\,300\text{ см}^{-1}$ , а валентные колебания O—H при еще более высоком волновом числе (табл. 3.6). ИК-Спектр можно использовать для оценки энергии таких связей.

■ Может показаться удивительным, что группа OH считается более реакционноспособной, чем CH. Конечно, это верно, но, как будет показано в гл. 5, кроме энергии связи на реакционную способность влияют и другие факторы. Как будет показано в гл. 39, энергии связей приобретают особенно большое значение в определении свойств и реакций свободных радикалов.

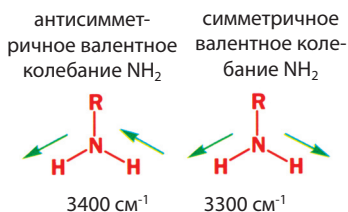
**Таблица 3.6. Положение полос валентных колебаний X—H в ИК-спектрах**

Связь	Приведенная масса $\mu$	Частота, $\text{см}^{-1}$	Энергия связи, кДж/моль
C—H	12/13=0,92	2900–3200	CH <sub>4</sub> : 440
N—H	14/15=0,93	3300–3400	NH <sub>3</sub> : 450
O—H	16/17=0,94	3500–3600 <sup>a</sup>	H <sub>2</sub> O: 500

<sup>a</sup> В отсутствие водородных связей (см. далее).

Полосы валентных колебаний X—H сильно различаются в представленных на рис. 3.20 ИК-спектрах четырех соединений.

Полосы групп NH и NH<sub>2</sub> в ИК-спектрах различаются. Связь дает характеристическое колебание, частота которого не зависит от химического окружения, только при условии, что для нее как приведенная масса, так и энергия сильно отличаются от этих величин для соседних связей. Это утверждение верно в случае связи N—H, для которой обычно наблюдается одна узкая полоса около  $3\,300\text{ см}^{-1}$ , независимо от того, является ли фрагмент NH частью аминогруппы (R<sub>2</sub>NH) или амида (RCONHR). Колебания группы NH<sub>2</sub> также не зависят от остальной части молекулы; две связи NH в группе NH<sub>2</sub> имеют одинаковые силовые постоянные, приведенные





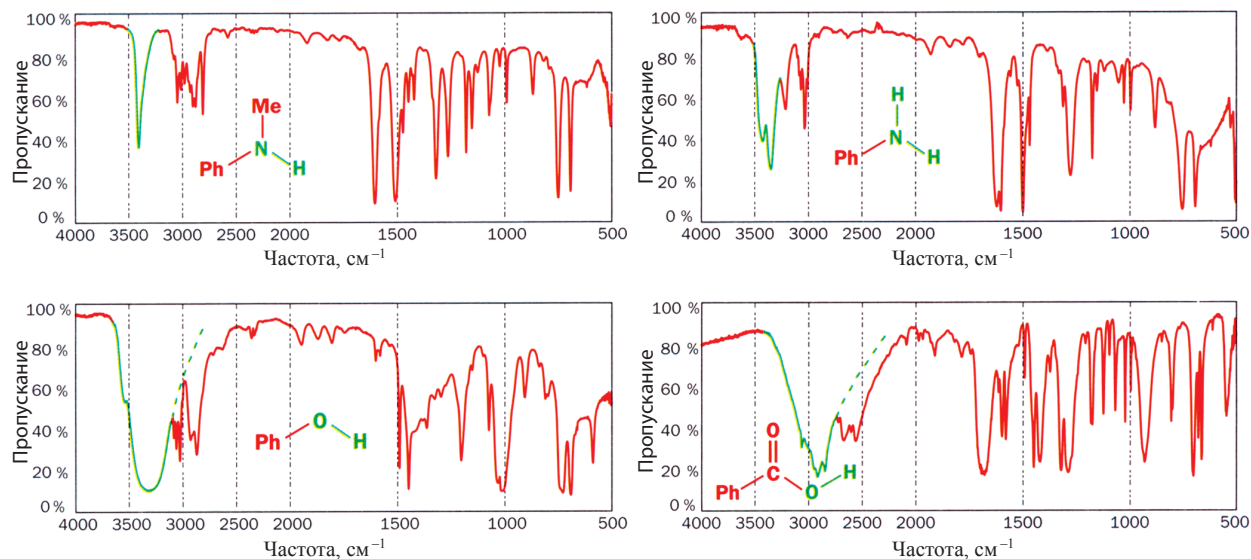


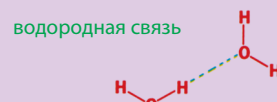
Рис. 3.20. ИК-Спектры.

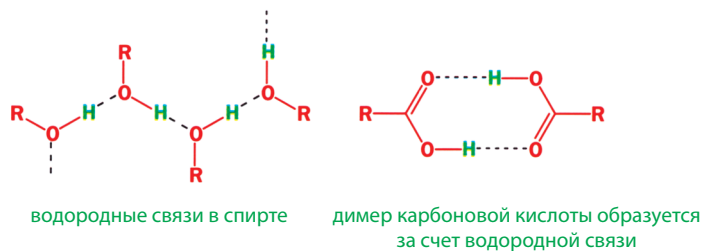
массы и совершают колебания как изолированный структурный фрагмент. В этом случае наблюдаются две полосы равной интенсивности: одна для двух связей N–H, совершающих колебание в фазе (симметричное), и одна для двух связей N–H, совершающих колебание в противофазе (антисимметричное). Антисимметричное колебание обладает большей энергией и его частота несколько выше.

Валентные колебания связей O–H проявляются при высокой частоте, иногда в виде узкой полосы около  $3600\text{ см}^{-1}$ . Чаще в области от  $3500$  до  $2900\text{ см}^{-1}$  можно наблюдать широкое поглощение. Это вызвано образованием группами O–H сильных водородных связей, длина и сила которых изменяются в широких пределах. Узкая полоса при  $3600\text{ см}^{-1}$  относится к колебаниям несвязанных групп OH, а чем ниже частота поглощения, тем сильнее водородная связь.

В спиртах водородная связь образуется между кислородом гидроксильной группы одной молекулы и водородом гидроксильной группы другой. Эти связи имеют переменную длину. Водородные связи в спиртах существенно длиннее ковалентных связей O–H и значительно слабее их. Энергии таких водородных связей лежат в пределах  $14,3\text{--}20,5\text{ кДж/моль}$ . Если длины и энергии связей несколько различаются, то различаются и частоты валентных колебаний, которые распределены в некоторой области около средней величины. В спиртах обычно наблюдается широкая полоса около  $3300\text{ см}^{-1}$  (в противоположность узкой полосе валентного колебания N–H в том же диапазоне частот). Карбоновые кислоты ( $\text{RCO}_2\text{H}$ ) образуют димеры с двумя сильными водородными связями между атомом карбонильного кислорода одной молекулы и кислотным водородом другой. Эти водородные связи также значительно различаются по энергии и длине и обычно дают очень широкий колоколообразный контур полосы поглощения.

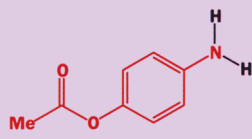
▶ Водородные связи – слабые связи, образуемые атомами с повышенной электронной плотностью, такими как O или N, с атомами водорода, связанными «нормальными» связями с атомами того же типа. На схеме зеленым пунктиром показана водородная связь между двумя молекулами воды, сплошными линиями – «нормальные» связи. Расстояния между атомом водорода и двумя атомами кислорода различаются примерно в 2 раза.



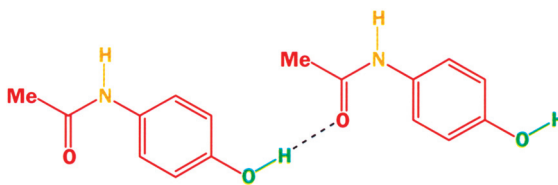


■ Спектры  $^{13}\text{C}$  ЯМР этих двух соединений показаны на рис. 3.15 и 3.16.

▶ Присутствие в ИК-спектре парацетамола полос поглощения валентных колебаний NH и OH позволяет исключить для него альтернативную изомерную структуру сложного эфира с группой  $\text{NH}_2$  вместо амида. Такая структура ошибочна, так как в ее спектре должны были бы наблюдаться две узкие полосы около  $3300\text{ см}^{-1}$  вместо наблюдаемых в действительности одной узкой и одной широкой.

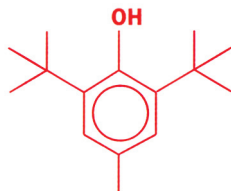
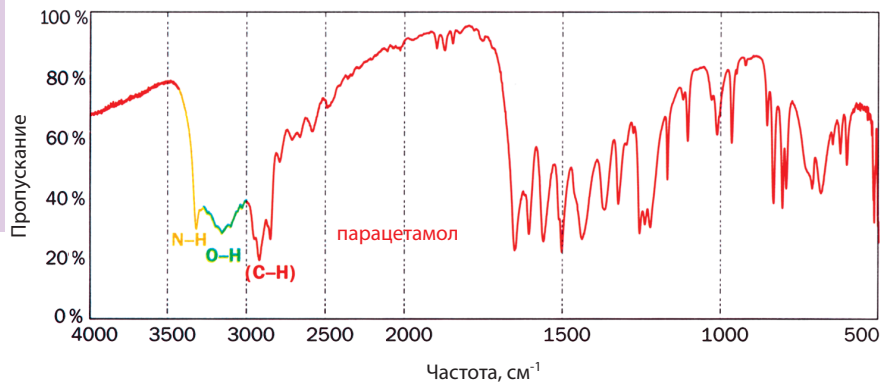


неправильная альтернативная структура парацетамола



связанная водородной связью группа OH в парацетамоле

Напротив, в спектре ВНТ (рис. 13.21) наблюдается узкая полоса свободной группы OH при  $3600\text{ см}^{-1}$  по той причине, что объемистые *трет*-бутильные заместители создают пространственные затруднения для образования межмолекулярных водородных связей.



ВНТ

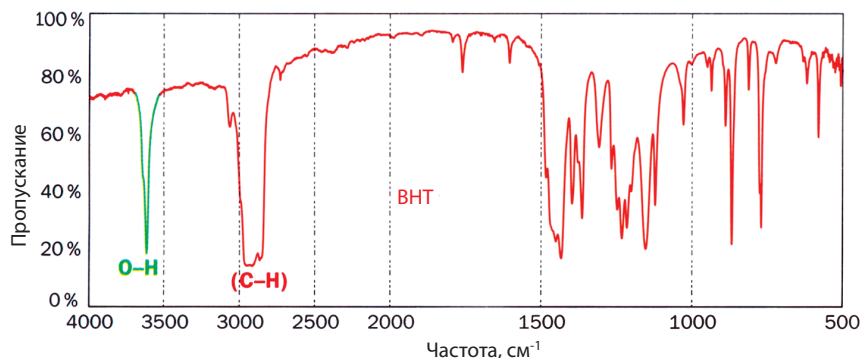
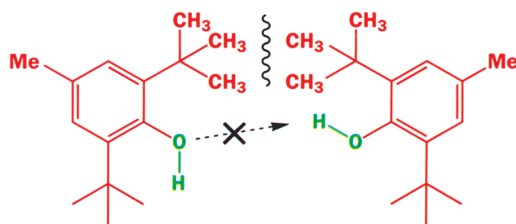


Рис. 3.21. ИК-Спектры парацетамола и ВНТ.





в ВНТ образованию водородных связей препятствуют объемистые *трет*-бутильные группы

При первом взгляде на ИК-спектр терминального алкина  $R-C\equiv C-H$  (рис. 13.22) можно прийти в замешательство из-за присутствия около  $3300\text{ см}^{-1}$  узкой интенсивной полосы валентного колебания  $C-H$ , в точности похожей на полосу валентного колебания  $N-H$ . Смещение положения максимума этой полосы по отношению к полосе обычных валентных колебаний  $C-H$   $3000\text{ см}^{-1}$  объясняется не изменением приведенной массы, а заметным увеличением энергии связи. Связь  $C-H$  в алкинах короче и прочнее, чем в алканах.

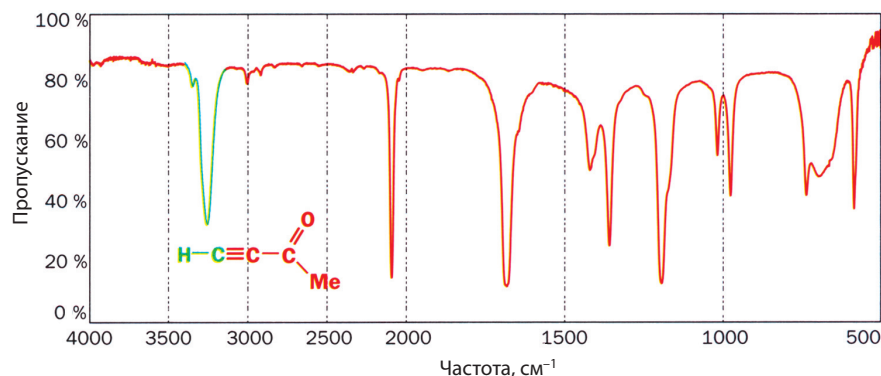
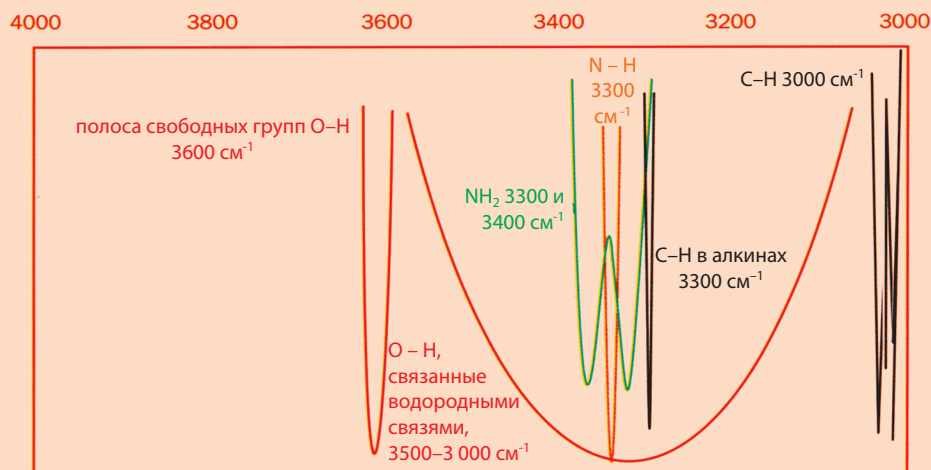


Рис.13.22. ИК-Спектр терминального алкина.

► В гл. 4 будет показано, что при образовании связей  $C-H$  в насыщенных структурах участвует  $sp^3$ -орбиталь, а в терминальных алкинах –  $sp$ -орбиталь.  $s$ -Характер  $sp$ -орбитали равен 0,5, а  $sp^3$ -орбитали – только 0,25. Электроны на  $s$ -орбитали находятся ближе к ядрам углерода, чем на  $p$ -орбиталях, поэтому связь  $C-H$ , образованная с участием  $sp$ -орбитали, короче и прочнее.

■ Какие еще полосы валентных колебаний можно отнести в этом спектре?

### • Характерные положения и формы некоторых полос валентных колебаний связей $X-H$ в области $4\,000-3\,000\text{ см}^{-1}$

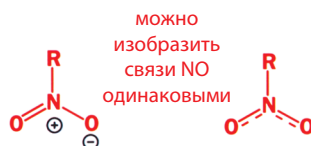


**Область двойных связей – самая важная в ИК-спектре**

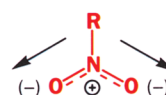
В области двойных связей проявляется поглощение трех важных групп: карбонильной ( $\text{C}=\text{O}$ ), алкенов ( $\text{C}=\text{C}$ ) и нитрогруппы ( $\text{NO}_2$ ). Все три имеют узкие полосы:  $\text{C}=\text{O}$  – одну сильную (интенсивную) между  $1900$  и  $1500\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{C}=\text{C}$  – одну слабую около  $1640\text{ см}^{-1}$ , а  $\text{NO}_2$  – две сильные (интенсивные) полосы в районе  $1500$  и  $1300\text{ см}^{-1}$ . С этими полосами легко иметь дело. Как в случае  $\text{OH}$  и  $\text{NH}_2$ , имеет значение число идентичных связей в одной функциональной группе. Карбонильная и алкенильная группы содержат по одной двойной связи каждая. В нитрогруппе, как может показаться сначала, содержится две разных группы ( $\text{N}^+-\text{O}^-$  и  $\text{N}=\text{O}$ ), но делокализация означает, что эти связи идентичны, и в спектре наблюдаются полосы поглощения симметричного и антисимметричного валентных колебаний. Как и в случае  $\text{NH}_2$ , большей энергией обладает антисимметричное колебание, полоса которого находится при более высокой частоте ( $>1500\text{ см}^{-1}$ ).

О делокализации см. гл. 7; здесь просто примем, что связи  $\text{NO}$  одинаковые.

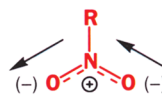
делокализация в нитрогруппе



симметричное  
валентное колебание  
 $\text{NO}_2$  ( $\sim 1350\text{ см}^{-1}$ )



антисимметричное  
валентное колебание  
 $\text{NO}_2$  ( $\sim 1550\text{ см}^{-1}$ )

**Интенсивность полос поглощения в ИК-спектре зависит от дипольного момента**

Рассмотрим, как изменяется сила полос поглощения (т.е. интенсивность или количество поглощаемой энергии). Интенсивность ИК-поглощения зависит от величины изменения дипольного момента в процессе колебания. Если связь симметрична, то при колебании дипольный момент не изменяется и поглощения в ИК-области нет<sup>1)</sup>. Очевидно, что связь  $\text{C}=\text{C}$  менее полярна, чем  $\text{C}=\text{O}$  или  $\text{N}=\text{O}$ , поэтому полоса ее валентного колебания в ИК-спектре менее интенсивна. В симметричном алкене эта полоса может отсутствовать. Наоборот, карбонильная группа очень полярна (гл. 4), ее валентное колебание вызывает значительное изменение дипольного момента и соответствующая полоса является одной из самых интенсивных в ИК-спектре. Можно заметить, что полосы валентных колебаний  $\text{O}-\text{H}$  и  $\text{N}-\text{H}$  интенсивнее, чем полосы  $\text{C}-\text{H}$  (даже если, как в большинстве органических соединений, связей  $\text{C}-\text{H}$  больше, чем  $\text{O}-\text{H}$  или  $\text{N}-\text{H}$ ); причина та же.

Поясним термин «сильный» в приложении к поглощению и к связям. Более сильное поглощение – это более интенсивное поглощение, т.е. большая полоса поглощения в спектре. В то же время сильная связь означает более высокую частоту полосы поглощения.

**Дипольные моменты**

Дипольный момент зависит от изменения в распределении электронной плотности вдоль связи и ее длины в процессе колебания. В случае различающихся атомов чем больше разница в их электроотрицательностях, тем больше дипольный момент и тем больше его изменение при колебании. Для одинаковых атомов ( $\text{C}=\text{C}$ , например) дипольный момент и его изменения при колебании гораздо меньше. Частоты валентных колебаний симметричных молекул измеряют методом спектроскопии комбинационного рассеяния (КР)<sup>2)</sup>. Спектроскопия КР – метод колебательной спектроскопии, основанный на измерении интенсивности рассеянного света, которая связана с поляризуемостью связей. Спектроскопия КР в нашем учебнике не рассматривается.

<sup>1)</sup> Поэтому, например, колебания молекул  $\text{O}_2$  или  $\text{N}_2$  не проявляются в ИК-спектре. – Прим. перев.

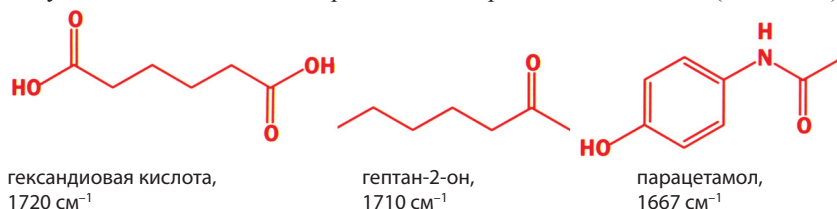
<sup>2)</sup> В иноязычной литературе принято называть этот метод Раман-спектроскопия. – Прим. перев.

Теперь вспомним обобщения, сделанные нами относительно ИК-спектров.

### • Поглощение в ИК-спектрах

<b>Положение</b> полосы зависит от →	приведенных масс атомов  энергии связи	<b>Легкие</b> атомы дают <b>высокую</b> частоту колебаний <b>Сильные</b> связи дают <b>высокую</b> частоту колебаний
<b>Интенсивность</b> полосы зависит от →	изменения дипольного момента связи	<b>Связи с высоким</b> дипольным моментом дают <b>интенсивное</b> поглощение
<b>Ширина</b> полосы зависит от →	наличия водородной связи	<b>Сильная</b> водородная связь дает <b>широкую</b> полосу поглощения

В этой главе были рассмотрены три карбонильных соединения, имеющих полосы поглощения в одной и той же области спектра (около  $1700\text{ см}^{-1}$ ), хотя одно из них – карбоновая кислота, другое – кетон, третье – амид. После знакомства с некоторыми вопросами химии карбонильных соединений, мы обсудим точное положение различных карбонильных полос (см. гл. 15).



### Поглощение в области одинарных связей – молекулярные отпечатки пальцев

В области ниже  $1500\text{ см}^{-1}$  наблюдаются полосы поглощения одинарных связей. Здесь уже не следует надеяться на то, что отдельные связи могут колебаться независимо от остальной части молекулы и давать характеристические полосы поглощения. Атомы С, N и O имеют примерно одинаковые атомные массы, а энергии одинарных связей С–С, С–N и С–О близки (табл. 3.7).

Кроме того, связи С–С обычно соединяются с другими связями С–С, приведенные массы и энергии которых одинаковы, а дипольные моменты, как правило, отсутствуют. Только одна из перечисленных одинарных связей (С–О) достаточно полярна, и ее валентные колебания проявляются в виде сильной полосы поглощения около  $1100\text{ см}^{-1}$ . Из других одинарных связей можно отметить С–Cl (слабая, с большой приведенной массой), которая обычно дает полосу около  $700\text{ см}^{-1}$ . В области колебаний простых связей располагаются сотни полос поглощения, обусловленных колебаниями всех типов и используемых в качестве «отпечатка пальцев» для данной молекулы, но по существу не поддающихся отнесению<sup>1)</sup>.

**Таблица 3.7. Одинарные связи**

Пары атомов	Приведенные массы	Энергии связей, кДж·моль <sup>-1</sup>
С–С	6,0	350
С–N	6,5	305
С–О	6,9	360

<sup>1)</sup> Для состоящей из  $n$  атомов нелинейной молекулы число колебаний составляет  $3n-6$ , – Прим. перев.

**Таблица 3.8. Полезные частоты деформационных колебаний**

Группа	Частота, см <sup>-1</sup>	Интенсивность
CH <sub>2</sub>	1440 – 1470	Средняя
CH <sub>3</sub>	~1380	Средняя
NH <sub>2</sub>	1550 – 1650	Средняя

Среди сотен таких полос в области отпечатков пальцев имеются некоторые полосы совсем другого типа. Поглощение в ИК-области может быть обусловлено не только валентными колебаниями связей. Изгиб связей, особенно C–H и N–H, также ведет к появлению довольно интенсивных полос<sup>1)</sup>. Они называются **деформационными колебаниями**. Изменение валентного угла происходит легче, чем растяжение вдоль связи (что легче – растянуть или согнуть металлическую полосу?). Деформационные колебания требуют меньшей энергии и проявляются в области более низких частот, чем валентные колебания тех же связей. Не так часто эти полосы используют при идентификации молекул, но необходимо заметить, что они бывают интенсивными (например, обычно они интенсивнее, чем валентные колебания C=C), и их появление может вызывать удивление.

В заключение этого раздела приведем краткую сводку полос поглощения в области отпечатков пальцев, применяемых для идентификации (табл. 3.9). При их использовании нужно соблюдать осторожность, так как в этих областях могут проявляться и другие колебания.

**Таблица 3.9. Полезные полосы поглощения в области отпечатков пальцев**

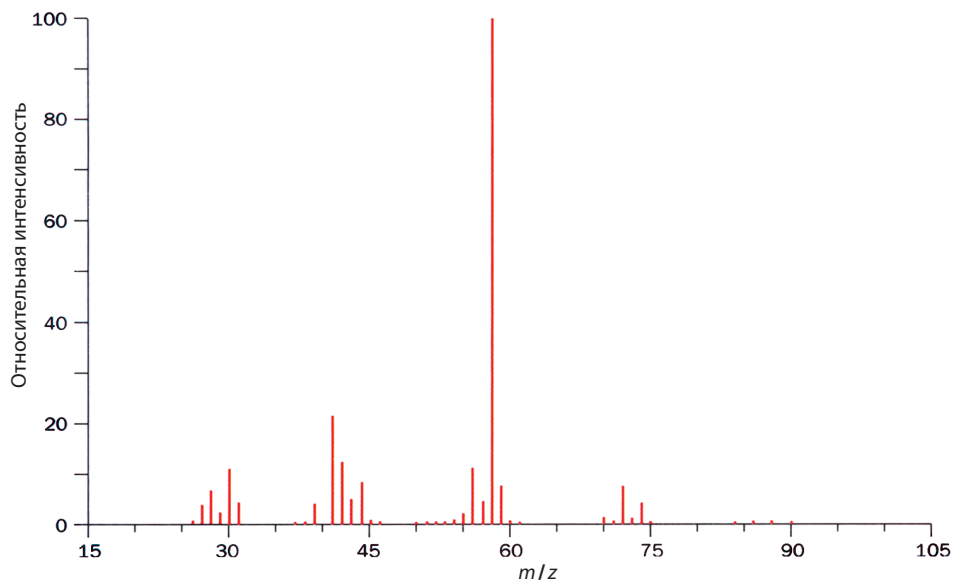
Частоты, см <sup>-1</sup>	Интенсивность	Группы	Примечания
1440 – 1470	Средняя	CH <sub>2</sub>	Деформационное колебание (полоса имеется в вазелиновом масле)
~1380	>>	CH <sub>3</sub>	То же
~1350	Сильная	NO <sub>2</sub>	Симметричное валентное колебание N=O
1250–1300	>>	P=O	Валентное колебание двойной связи P=O
1310–1350	>>	SO <sub>2</sub>	Антисимметричное валентное колебание S=O
1120–1160	>>	SO <sub>2</sub>	Симметричное валентное колебание S=O
~1100	>>	C–O	Валентное колебание одинарной связи
950–1000	>>	C=CH	Внеплоскостное деформационное колебание C – H в <i>транс</i> -алкенах
~690 и ~750	>>	Ar–H	Внеплоскостное деформационное колебание Ar – H пяти соседних атомов H в монозамещенных соединениях
~750	>>	Ar–H	Внеплоскостное деформационное колебание Ar – H четырех соседних атомов H в 1,2-дизамещенных соединениях
~700	>>	C–Cl	Валентное колебание одинарной связи

■ Если сейчас вам понятны не все термины в табл. 3.9, то в случае необходимости к ним можно вернуться позже.

<sup>1)</sup> Имеются в виду колебания, обусловленные изменениями валентных углов H–C–H, H–N–H и др. – Прим. перев.

## Возможности совместного использования масс-спектров, спектров ЯМР и ИК-спектров для быстрой идентификации органических соединений

Как мы уже видели, каждый из указанных методов является достаточно мощным, но при совместном их использовании возможности увеличиваются. Мы закончим эту главу рассмотрением примеров идентификации некоторых простых неизвестных соединений с использованием всех трех перечисленных методов. Первое соединение – промышленный эмульгатор, используемый для смешивания твердых и жидких веществ в однородные пасты. В его масс-спектре с электронным ударом (рис. 3.23) наблюдаются пики 74, 72 и основной пик 58. Пики 74 и 72 не принадлежат изотопам ни брома, ни хлора, так как отношения их интенсивностей далеки от 1:1 или 3:1. Спектр выглядит так, что 74 может быть молекулярным ионом. Но в масс-спектре с химической ионизацией обнаруживается молекулярный ион с массой 90 ( $MH^+$ ); следовательно, молекулярная масса соединения равна 89. Нечетная молекулярная масса (89) подтверждает наличие одного атома азота, масс-спектр высокого разрешения показывает, что брутто-формула  $C_4H_{11}NO$ .



**Рис. 3.23.** Масс-спектр с возбуждением электронным ударом промышленного эмульгатора.

В спектре ЯМР  $^{13}C$  этого эмульгатора (рис. 3.24) наблюдается только три пика, поэтому два атома углерода должны быть одинаковыми. Один сигнал относится к соседнему с кислородом насыщенному атому углерода, два других (один в более слабом поле, чем другой) – к другим насыщенным атомам углерода. В ИК-спектре (рис. 3.25) наблюдается уширенная полоса группы  $OH$  с двумя налагающимися на нее узкими пиками  $NH_2$ . Исходя из сказанного, имеем фрагменты  $C-OH$  и  $C-NH_2$ . Эти атомы углерода имеют разное положение (в молекуле один атом  $O$  и один атом  $N$ ), поэтому оставшиеся два атома углерода должны иметь совпадающие химические сдвиги.

Следующую стадию анализа часто пропускают. Возможно, мы и не получим дополнительной информации, но попытаемся, расположив два фрагмента рядом, изобразить возможные структурные формулы и сузить выбор.

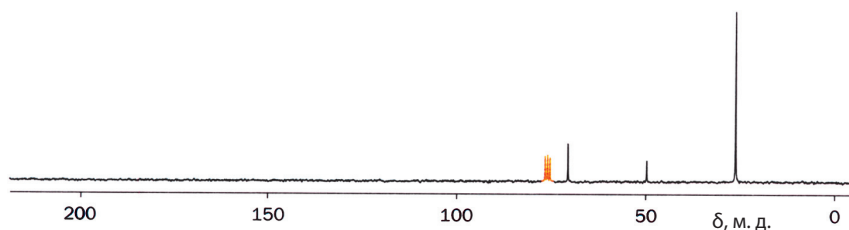
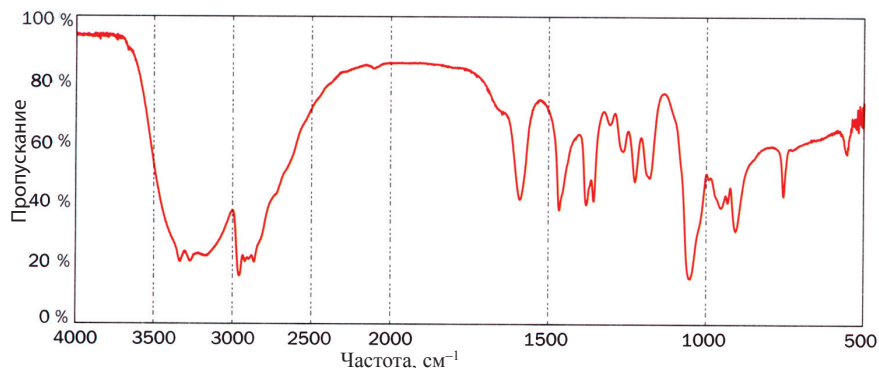
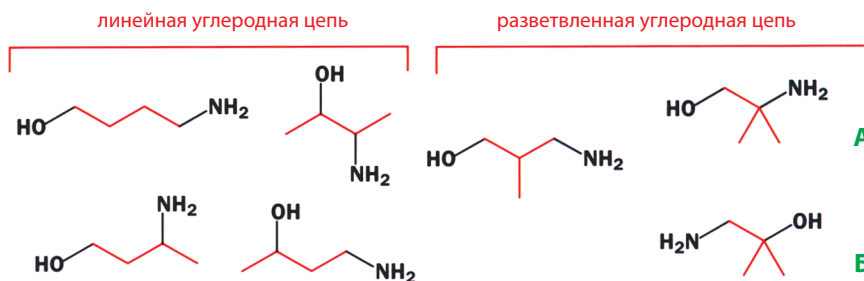
Рис. 3.24. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  эмульгатора.

Рис. 3.25. ИК-Спектр эмульгатора.

Углеродная цепь (выделена красным цветом) может быть только либо линейной, либо разветвленной.



В этих структурах нет места для двойных связей или циклов, потому что нужно присоединить 11 атомов водорода. Атомы N или O находятся в терминальных (концевых) положениях в виде  $\text{NH}_2$  и  $\text{OH}$ , как это видно из ИК-спектра. Из семи возможных структурных формул всерьез можно рассматривать только А и Б, поскольку только в них имеются по два идентичных атома углерода (по две метильных группы в каждом случае). В спектрах ЯМР остальных структур было бы по четыре отдельных сигнала. Как теперь

► **Терминальное положение** – положение на конце цепи.

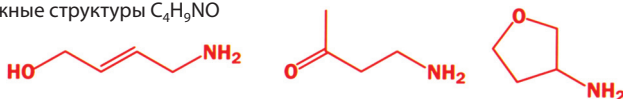


сделать выбор из этих структур? Основной пик в масс-спектре был 58, что соответствует фрагментации только одной структуры А – другая дала бы фрагмент с массой 59. Следовательно, промышленный эмульгатор – это 2-амино-2-метилпропан-1-ол.

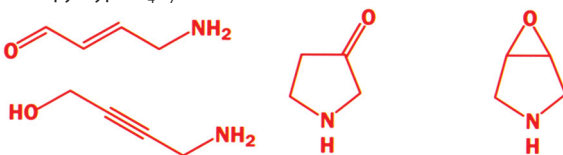
**Степень ненасыщенности (число эквивалентов двойной связи) помогает устанавливать структуру**

В приведенном выше примере идентифицируемая молекула была полностью насыщенной. Понятие о степени ненасыщенности помогает в установлении структуры неизвестного соединения, если известен только атомный состав. Она обычно выражается как «число эквивалентов двойной связи» (ЧЭДС). В уже рассмотренной структуре  $C_4H_{11}NO$  двойных связей нет, в  $C_4H_9NO$  (при удалении двух атомов водорода из первой брутто-формулы) появляется одна двойная связь, в структурах  $C_4H_7NO$  присутствуют две двойные связи и т. д. На самом деле ситуация не так проста. Ниже показаны некоторые из возможных структурных формул, отвечающие приведенным брутто-формулам.

Возможные структуры  $C_4H_9NO$



Возможные структуры  $C_4H_7NO$



В некоторых из этих структурных формул имеется нормальное число двойных связей ( $C=C$  и  $C=O$ ), в одной есть тройная связь, в трех структурах образуются циклы в качестве альтернативного варианта при «потере» нескольких атомов водорода. Каждый раз при удалении из брутто-формулы двух или более атомов водорода возникает цикл или двойная связь. Двойные связи (всех типов) и циклы называются эквивалентами двойной связи.

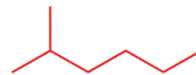
Можно оценить, сколько таких эквивалентов имеется для данной брутто-формулы при изображении лишь одной пробной структуры из ряда возможных (все остальные структуры имеют такое же ЧЭДС). При желании ЧЭДС можно вычислить. В насыщенном углеводороде с  $n$  атомами углерода содержится  $(2n+2)$  атомов водорода. Присутствие кислорода не вносит изменений, и число атомов водорода остается одинаковым и в простом эфире, и в спирте.

Для определения ЧЭДС в соединении, содержащем только атомы С, Н и О, из числа  $(2n+2)$  нужно вычесть действительное число атомов водорода и остаток разделить на два. Прделаем это на примере ненасыщенного кетона  $C_7H_{12}O$ :

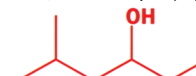
1. Максимальное число атомов водорода для  $C_7$   $2n+2=16$
2. Вычитание действительного числа атомов  $H_{12}$   $16-12=4$
3. ЧЭДС  $4/2=2$

В ненасыщенном кетоне действительно имеется двойная связь и карбонильная группа. Для ненасыщенной циклической кислоты  $C_7H_{10}O_2$  ЧЭДС равно  $16-10=6$ ,  $6:2=3$ , что соответствует одному кольцу, одной двойной

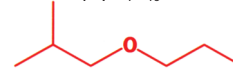
насыщенный углеводород  $C_7H_{16}$



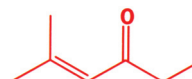
насыщенный спирт  $C_7H_{16}O$



насыщенный простой эфир  $C_7H_{16}O$

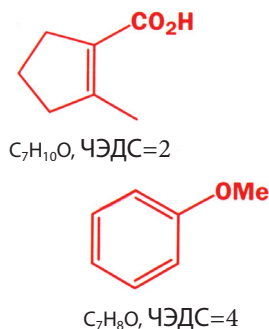


Во всех трех молекулах  $2n+2$  атомов Н



$C_7H_{12}O$ , ЧЭДС=2

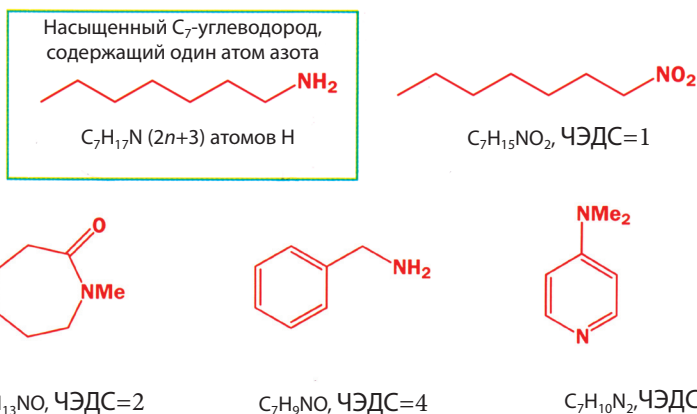




связи и одной группе  $C=O$ . В ароматическом простом эфире  $C_7H_8O$  ЧЭДС равно  $16-8=8$ ,  $8:2=4$ , что соответствует трем двойным связям и бензольному кольцу.

В присутствии азота ситуация иная. Так как азот способен образовывать три связи, то каждый его атом добавляет *один избыточный водород*. В этом случае вычитают один дополнительный атом водорода. Для определения ЧЭДС из  $(2n+2)$  нужно вычесть действительное содержащееся в азотсодержащем соединении число атомов водорода, *добавить единицу на каждый атом азота* и разделить на два. Приведем несколько примеров.

В насыщенном азотсодержащем соединении (амине) вместо  $(2n+2)$  име-



ются  $(2n+3)$  атомов водорода. Для насыщенного нитросоединения  $C_7H_{15}NO_2$  из числа  $(2n+2)=16$  отнимаем 15 (действительное число атомов водорода), добавляем единицу (число атомов азота) и получаем 2. После деления на 2 получаем ЧЭДС, равное 1, что соответствует связи  $N=O$ . Для последнего соединения (позже мы его встретим под аббревиатурой DMAP):

- |  |           |
|--|-----------|
| 1. Максимальное число атомов водорода для $C_7$    | $2n+2=16$ |
| 2. Вычитание действительного числа атомов $H_{10}$ | $16-10=6$ |
| 3. Прибавление числа атомов азота                  | $6+2=8$   |
| 4. ЧЭДС  | $8:2=4$   |

Из четырех эквивалентов двойной связи здесь три приходится на двойные связи и один на ароматическое кольцо. Подобного типа оценки выполняются без большого труда.

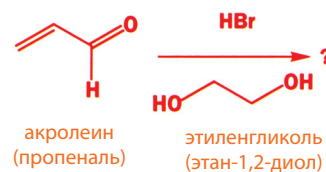
Если в брутто-формуле содержатся другие элементы, то проще изобразить пробную структуру и по ней определить ЧЭДС. Такой прием нахождения возможной структуры предлагается использовать до начала анализа. Если в молекуле содержится небольшое число атомов водорода по отношению к числу атомов углерода (ЧЭДС по крайней мере четыре), то в молекуле вероятно наличие ароматического кольца.<sup>1)</sup>

▶ Не следует путать это вычисление с наблюдением, сделанным при обсуждении масс-спектров, согласно которому молекулярная масса соединения, содержащего один атом азота, должна быть нечетной. Азотное правило и ЧЭДС, конечно, связаны, но эти вычисления выполняют для разных целей.

<sup>1)</sup> В русскоязычной литературе обычно используется понятие о степени ненасыщенности. Эта величина для обобщенной молекулярной формулы  $I_xII_yIII_zIV_x$ , где I – одно-, II – двух-, III – трех-, IV – четырехвалентные атомы, выражается следующей формулой:  $CH = x - (y/2) + (z/2) + 1$ . – Прим. перев.

### • Определение эквивалентов двойной связи для неизвестного соединения

1. Рассчитаем ожидаемое число атомов Н в насыщенной структуре.
  - а) Для  $C_n$  эта величина  $2n+2$ , если содержатся только С, Н, О.
  - б) Для  $C_nN_m$  эта величина  $2n+2+m$ .
2. Вычтем из полученного числа действительное число атомов водорода и разделим на 2. Это дает ЧЭДС.
3. Если имеются другие атомы (Cl, В, Р и т. д.), то лучше изобразить пробную структуру.
4. Если число атомов водорода невелико, например меньше, чем число атомов углерода, то вероятно наличие бензольного кольца.
5. ЧЭДС для бензольного кольца равно четырем (три для двойных связей и один для кольца).
6. ЧЭДС для нитрогруппы равно 1.



### Определение структуры неизвестного продукта химической реакции

Рассмотрим еще один пример, в котором предлагается достаточно типичная задача – определить структуру продукта реакции. Пропеналь (акролеин) обрабатывают HBr в этан-1,2-диоле (этиленгликоле) в качестве растворителя в течение часа при комнатной температуре. После перегонки реакционной смеси получается бесцветное жидкое вещество X. Требуется определить его структуру.

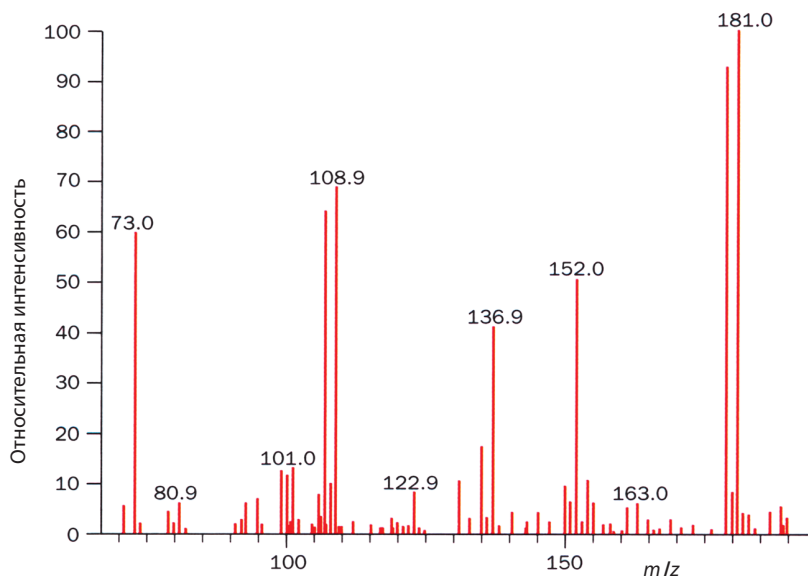


Рис. 3.26. Масс-спектр соединения X.

В масс-спектре соединения X (рис. 3.26) наблюдается пик молекулярного иона (181), молекулярная масса которого больше, чем молекулярная масса исходного вещества,  $C_3H_4O = 56$ . В области молекулярного иона наблюдаются типичные для бромсодержащих соединений дублетные пики 181/179, и это выглядит так, как если бы HBr присоединился к молекуле альдегида. Из масс-спектра высокого

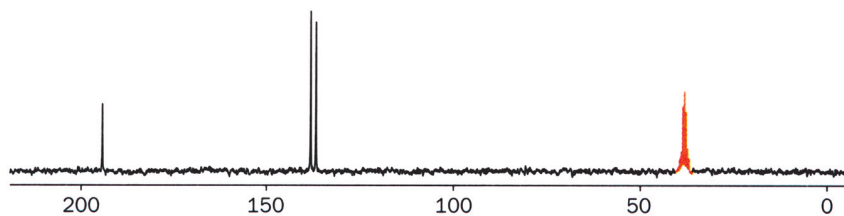
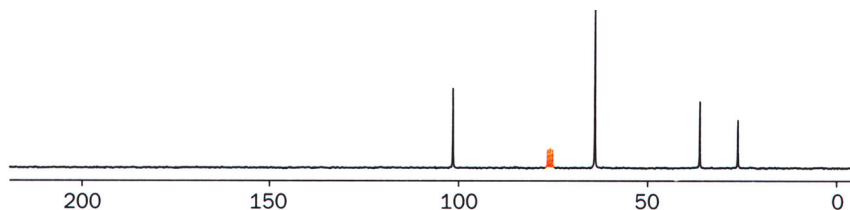
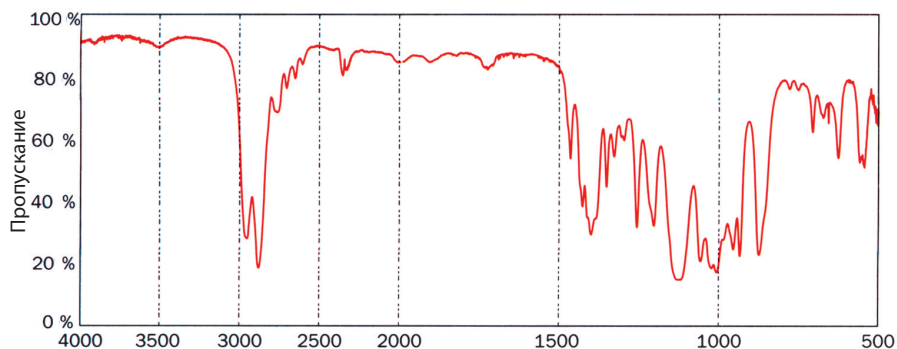
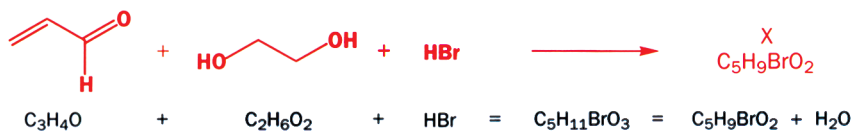
Рис. 3.27. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  пропеналя.Рис. 3.28. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения X.

Рис. 3.29. ИК-Спектр соединения X.

разрешения следует брутто-формула  $\text{C}_5\text{H}_9\text{BrO}_2$ ; наличие пяти атомов углерода указывает на то, что как будто присоединяется и этиленгликоль. Обнаружено, что неизвестное вещество является продуктом соединения трех реагентов с выделением воды. Пробная структура указывает на ЧЭДС=1.

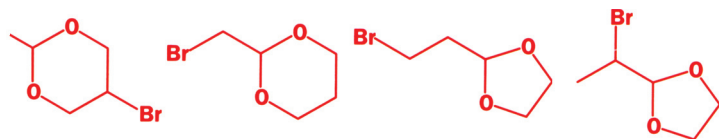


Посмотрим, что произошло с пропеналем. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$  (рис. 3.27) ясно указывает на наличие одной карбонильной группы и двух атомов углерода двойной связи. В спектре продукта (рис. 3.28) они исчезают, и для пяти атомов углерода остается четыре сигнала, что соответствует двум насыщенным атомам – одному соседнему с кислородом и одному, попадающему на границу области двойных связей при 102,6 м. д. Алкеном это соединение быть не может, так как это невозможно с одним атомом углерода. ИК-Спектр (рис. 3.29) задает еще одну головоломку – в нем не проявляется ни одной функциональной группы. Нет OH, нет карбонильной группы, нет двойной связи. Таким образом, вещество представляет собой простой эфир, возможно, с двумя эфирными группами, поскольку имеются два атома кислорода. Для подтверждения этого предположения нужно об-

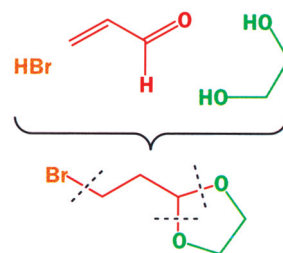
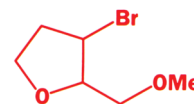
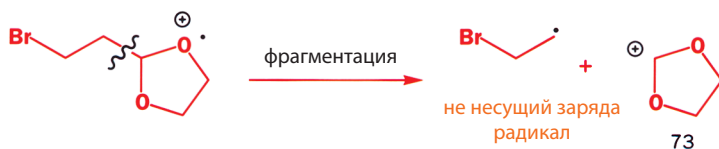
ратиться к области валентных колебаний связей С–О в ИК-спектре и найти полосу  $1128\text{ см}^{-1}$ . Каждый атом кислорода простой эфирной группы должен иметь по атому углерода с каждой стороны. Два из них будут эквивалентными, но что представляет собой остаток?

Эту задачу в основном можно решить, сделав сначала некое предположение. Если один атом кислорода, связанный с насыщенным углеродом, увеличивает химический сдвиг его сигнала, сдвигая его в область до 50 м. д. и ниже, то что может сместить этот сигнал до 100 м. д.? Мы уже отмечали ранее, что химические сдвиги приблизительно аддитивны, поэтому к такому смещению могут привести два атома кислорода при одном углероде. В результате можно предложить, используя три из пяти атомов углерода, наличие следующего структурного фрагмента С–О–С–О–С. Если попытаться присоединить оставшиеся атомы (см. брутто-формулу) к данному фрагменту, то окажется, что это сделать невозможно, например, без двойной связи, как изображено на полях.

Известно, что в искомой структуре нет двойных связей (ни алкена, ни С=О), поэтому из эдс следует наличие циклического фрагмента. Хотя это и сомнительное предположение, но его придется принять. Большинство известных органических соединений содержат структуры с пяти-, шести- и семичленными циклами. Можно построить скелеты искомой молекулы с использованием циклов разных размеров, как это показано на полях. В этих структурах не должно быть пяти различающихся атомов углерода. Более вероятно, что основные скелеты исходных реагентов сохраняются, т. е. двухуглеродный и трехуглеродный фрагменты, соединены атомами кислорода. Отсюда следуют четыре возможные структуры.



Все они вполне приемлемы, хотя предпочтительной является третья слева, в которой ясно видны фрагменты исходных веществ. Доказательством ее правильности может служить основной пик 73 в масс-спектре. Этот фрагмент указывает на пяти-, а не шестичленный цикл. Таким образом, продукт рассматриваемой реакции действительно отвечает третьей структуре<sup>1)</sup>.



## Заглянем в главы 11 и 14

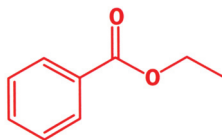
В данной главе мы только начали изучать сложный раздел, посвященный определению структуры органических соединений спектроскопическими методами. Мы узнали, что расшифровка структуры происходит не по теоретическим соображениям о том, какой продукт «должен» образоваться в ходе реакции, а на основании спектроскопических доказательств. В этой главе читатель познакомился с тремя чрезвычайно полезными методами: масс-спектрометрией, спектроскопией ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ИК-спектроскопией. В гл. 11 будет дано введение в наиболее важный из физических методов – спектроскопию ЯМР  $^1\text{H}$ . В гл. 14

<sup>1)</sup> В действительности для быстрого и однозначного решения этой задачи достаточно записать спектр ЯМР  $^1\text{H}$  этого соединения. С этим видом спектроскопии ЯМР мы познакомимся в гл. 11. – Прим. ред.

на основании дополнительных сведений о каждом из методов будет показано, как на практике определяют структуры более сложных неизвестных соединений. Последняя задача, которую мы решали, неразрешима без ЯМР  $^1\text{H}$ , и на практике ни одна структурная проблема не решается без этого наиболее мощного из всех методов. Впредь спектроскопические доказательства будут приводиться фактически в каждой главе. Даже если не будет специально оговорено, структура любого вновь появляющегося соединения была определена спектроскопически. Химики, синтезируя новые соединения, каждый раз характеризуют их полным набором спектров. Ни один научный журнал не принимает сообщений о синтезе новых соединений без описания полного набора спектров. Спектроскопия продвигает вперед органическую химию.

## Задачи

1. Как с помощью масс-спектра доказать содержание изотопов в соединениях брома, хлора и углерода? Предположив, что интенсивность молекулярного иона каждого из следующих соединений равна 100 %, рассчитайте, какие пики (с указанием их интенсивностей) будут возникать в области массового числа? (а)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{BrO}$ , (б)  $\text{C}_{60}$ , (в)  $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrCl}$ ? В случаях (а) и (в) укажите возможные структуры соединений. Что собой представляет соединение (б)?
2. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  этилового эфира бензойной кислоты имеются следующие сигналы: 17,3; 61,1; 100 – 150 м. д. (четыре сигнала), 166,8 м. д. Сделайте отнесение сигналов в спектре, т. е. определите, к какому атому углерода относится каждый пик.
3. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  жидкости, которая используется для закрашивания опечаток в машинописных текстах (в качестве растворителя в ней используется  $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3$ ) наблюдаются сигналы 45,1 и 95,0 м. д. Какова структура этого вещества? Промышленный растворитель для красителей дает два пятна на тонкослойной хроматограмме, а в его спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеются сигналы 7,0; 27,5; 35,2; 45,3; 95,6 и 206,3. Какие соединения могут входить в состав этого растворителя?
4. «Нормальная» частота валентных колебаний группы  $\text{O} - \text{H}$  (в отсутствие водородных связей) около  $3600\text{ см}^{-1}$ . Какова величина приведенной массы ( $\mu$ ) для  $\text{O} - \text{H}$ ? Что произойдет с приведенной массой при поочередном удвоении массы каждого из



этилбензоат

- атомов? Рассчитайте  $\mu$  для  $\text{O} - \text{D}$  и  $\text{S} - \text{H}$ . Почему валентные колебания обеих этих групп проявляются около  $2500\text{ см}^{-1}$ ?
5. Ниже представлены данные об ИК-спектрах трех соединений с одинаковой брутто-формулой  $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$ . Каковы их структурные формулы? Не имея данных по спектрам ЯМР  $^{13}\text{C}$ , лучше взяться за эту задачу, изобразив для начала все возможные структуры для данной брутто-формулы. Чем могли бы помочь спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ ?
    - а) Одна узкая полоса выше  $3000\text{ см}^{-1}$  и одна сильная полоса около  $1700\text{ см}^{-1}$ .
    - б) Две узкие полосы выше  $3000\text{ см}^{-1}$  и две полосы между  $1600$  и  $1700\text{ см}^{-1}$ .
    - в) Одна сильная широкая полоса выше  $3000\text{ см}^{-1}$  и одна полоса около  $2200\text{ см}^{-1}$ .
  6. Ниже представлены данные об ИК-спектрах и спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  четырех соединений, имеющих одинаковую брутто-формулу  $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$ . Определите величину эдс для этой брутто-формулы. Определите структуры молекул этих четырех соединений. До начала анализа спектров можно изобразить возможные структуры.
    - а) ИК:  $1745\text{ см}^{-1}$ ; ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 214, 82, 58 и 41 м. д.
    - б) ИК:  $3300$  (широкая)  $\text{ см}^{-1}$ ; ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 62 и 79 м. д.
    - в) ИК:  $1770\text{ см}^{-1}$ ; ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 178, 86, 40 и 27 м. д.
    - г) ИК:  $1720$  и  $1650$  (сильная)  $\text{ см}^{-1}$ ; ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 165; 131; 133 и 54 м. д.
  7. Ниже представлены данные об ИК-спектрах и спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  трех соединений, с одинаковой брутто-формулой  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ . Предложите структуру

каждого соединения, объяснив сделанные выводы.

Соединение А. ИК:  $1730\text{ см}^{-1}$ ; ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 13,3; 15,7; 45,7 и 201,6 м. д.

Соединение Б. ИК: 3200 (широкая)  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 36,9, 61,3, 117,2 и 134,7 м. д.

Соединение В. ИК: характерные полосы отсутствуют за исключением валентных колебаний СН и полос в области отпечатков пальцев; ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 25,8 и 67,9 м. д.

Соединение А реагирует с  $\text{NaBH}_4$  с образованием соединения Г.

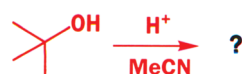
Соединение Б реагирует с газообразным водородом над палладиевым катализатором с образованием того же соединения Г. Соединение В не взаимодействует с этими реагентами. Предложите структуру соединения Г на основании представленных данных и объясните реакции. (Замечание.  $\text{H}_2$  восстанавливает алкены до алканов в присутствии палладиевого катализатора.)

Соединение Г. ИК: 3200 (широкая)  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 15,2, 20,3, 36,0 и 62,9 м. д.

8. *трет*-Бутиловый спирт ( $\text{Me}_3\text{COH}$ ) был растворен в  $\text{MeCN}$  в присутствии кислоты в качестве катализатора, смесь оставлена на ночь, а утром в ней были обнаружены кристаллы со следующими спектроскопическими характеристиками:

ИК: 3435 и  $1686\text{ см}^{-1}$ ;

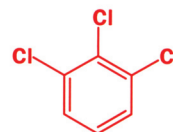
ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 169, 50, 29, и 25 м. д.



масс-спектр (%): 115 (7), 100 (10), 64 (5), 60 (21), 59 (17), 58 (100) и 56 (7). (Не пытайтесь проводить отнесение всех сигналов.)

Что это за вещество?

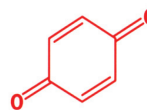
9. Сколько изомеров трихлорбенз из них (1,2,3-трихлорбензол) изображен для иллюстрации. Можно ли изомеры отличить методом спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ ?



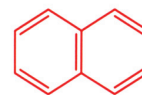
10. Сколько сигналов ожидается в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  следующих соединений?



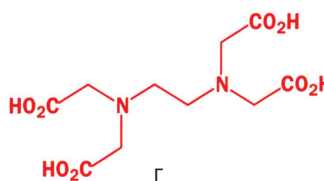
А



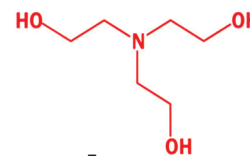
Б



В

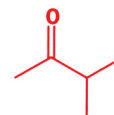
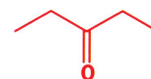
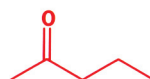


Г



Д

11. Как с помощью масс-спектров отличить следующие вещества друг от друга?





**Возвращаясь к прочитанному**

- Изображение структур органических соединений (гл. 2)
- Определение структуры органических соединений (гл. 3)

**Обсуждаемые проблемы**

- Как мы узнаем, что электроны имеют разную энергию
- Как электроны заполняют молекулярные орбитали
- Взаимодействие атомных орбиталей с образованием молекулярных орбиталей
- Почему органические молекулы имеют линейную, плоскую или тетраэдрическую структуру
- Связь между геометрией молекулы и ее электронной структурой
- Энергии молекулярных орбиталей для простых молекул
- Почему для типичных органических молекул вместо строгого описания используются различные приближения
- Как предсказать место расположения свободных пар электронов и незаполненных орбиталей
- Связь между теорией и экспериментом

**Заглядывая вперед**

- Влияние свойств молекулярных орбиталей на механизмы органических реакций (гл. 5)
- Сопряжение (гл. 7)
- Молекулярные орбитали и метод ЯМР  $^1\text{H}$  (гл. 11)
- Реакционная способность соединений определяется энергиями взаимодействующих молекулярных орбиталей (гл. 13)

**Обращение авторов к читателям**

Материал этой главы некоторым читателям может показаться чересчур сложным, поскольку студенты, изучающие органическую химию, имеют разную математическую подготовку и поскольку органическая химия занимает промежуточное положение между биологией и физикой. Мы надеемся, что студенты, имеющие хорошие знания по физике, получают удовольствие от этого материала. Если вы из числа таких студентов, то используйте ваши знания при чтении этой главы. Если же вы больше интересуетесь биологией и ваша математическая подготовка недостаточна, то в борьбе с математическими трудностями вы можете упустить суть этой главы. Поэтому большую часть математических формул мы поместили в рамки, и вы можете пропустить этот материал (да и некоторый другой тоже), если он покажется вам слишком сложным. Однако этот материал очень важен, поэтому даже если вы не до конца разберетесь в математической части, вам надо понять основные принципы – почему та или иная молекула имеет именно такую структуру. Перекрывание атомных орбиталей приводит к возникновению



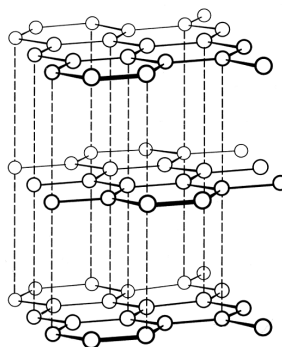
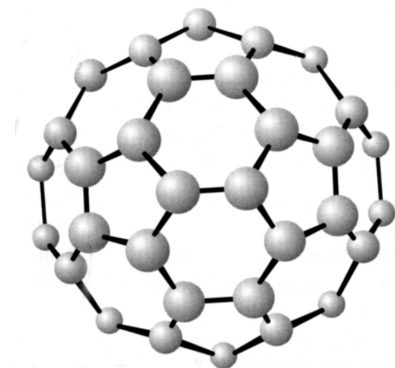
молекулярных орбиталей и образованию химических связей. Геометрия молекулярных орбиталей определяет свойства органических молекул. Эти идеи являются основополагающими не только для органической химии, но и для биохимии. Поэтому даже если вы не очень жалуете точные науки, пожалуйста, не пропускайте эту главу, а примите вызов и одолейте ее.

## Введение



Вы, наверное, уже узнали молекулу ДНК, которая несет генетическую информацию для всего живого на земле. Определив точную структуру молекулы ДНК из неизвестного источника, можно однозначно установить не только основные характеристики данного живого организма – является ли он мужчиной или женщиной, лягушкой или деревом, – но также и более мелкие различия, например цвет глаз или волос.

А что вы можете сказать о модели слева?

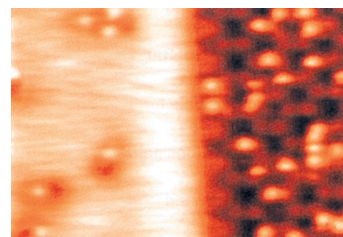


графит

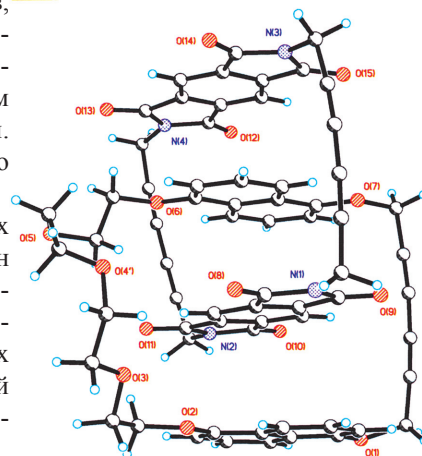
Вы, по-видимому, узнали и молекулу бакминстерфуллере́на. Это аллотропная форма углерода, интерес к которой в 80–90-х гг. XX в. был огромен. Каким образом вы различаете эти две молекулы? В первую очередь вы узнаете их *по форме*. Все молекулы представляют собой группы атомов, соединенных вместе за счет электронов так, что они имеют определенную трехмерную структуру. Свойства данного соединения определяются не только тем, из каких атомов оно образовано, но и взаимным расположением этих атомов в пространстве, т. е. геометрией молекулы. И графит, и бакминстерфуллерен состоят только из атомов углерода, но их свойства (как химические, так и физические) различны.

В настоящее время химики и физики используют много разных методов для определения пространственной структуры молекул. Один из недавно разработанных методов, – сканирующая туннельная микроскопия (СТМ). Этот метод позволяет четко увидеть взаимное расположение атомов на поверхности твердых тел. Большинство других методов, например рентгеноструктурный анализ или метод электронной дифракции, определяют пространственную структуру молекул косвенными способами.

Темно-коричневые капли на этой СТМ-диаграмме, полученной при температуре 4 К, соответствуют атомам кислорода, адсорбированным на поверхности серебра. Светлые капли – это молекулы этилена (этена). Этилен адсорбируется на поверхности серебра только по соседству с атомами кислорода. Этот рисунок на атомном уровне показывает, как протекает очень важный промышленный процесс получения оксида этилена из этилена и кислорода в присутствии серебра в качестве катализатора.

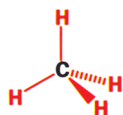


Ниже приведена установленная методом рентгеноструктурного анализа структура катенана – молекулы, которая содержит два цикла, соединенных между собой напоподобие звеньев цепи. Для синтеза такой молекулы необходимо, чтобы перед осуществлением циклизации исходные молекулы, содержащие плоские структурные фрагменты, достигли определенной взаимной ориентации.

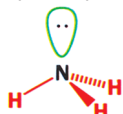


В гл. 3 вы познакомились с некоторыми спектроскопическими методами, которые химики-органики часто используют для определения пространственной структуры молекул. Например, с помощью спектроскопии была определена структура метана, в которой атом углерода расположен в центре правильного тетраэдра, а атомы водорода – по его вершинам. В данной главе мы обсудим, *почему* соединения имеют ту или иную пространственную структуру.

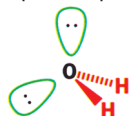
Тетраэдрическая геометрия метана, очевидно, чрезвычайно важна, поскольку и другие молекулы, как органические, так и неорганические, образуются из большого числа тетраэдрических фрагментов. Почему молекулы принимают именно такую форму? Чем вызвано образование тетраэдрической структуры? Такая геометрия молекулы метана могла бы быть обусловлена электростатическим отталкиванием четырех электронных пар, в результате чего они стремятся удалиться друг от друга на максимально возможное расстояние. Это и приводит к образованию тетраэдра.



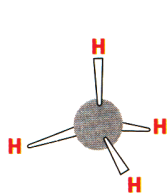
тетраэдрическая структура метана,  
(четыре связи и нет неподеленных  
пар электронов)



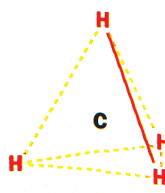
тетраэдрическая структура аммиака  
(три связи и одна неподеленная  
пара электронов)



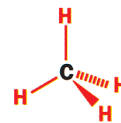
тетраэдрическая структура воды  
(две связи и две неподеленные  
пары электронов)



метан имеет тетраэдрическую  
геометрию



атомы водорода находятся  
в вершинах тетраэдра



метан имеет тетраэдрическую  
геометрию

Этот простой подход для качественного предсказания структуры молекул называется **моделью отталкивания электронных пар валентной оболочки (МОЭПВО)**. Согласно этой модели, все электронные пары, как связывающие, так и неподеленные, находящиеся на внешней (валентной) оболочке атома, отталкиваются друг от друга. Данный метод позволяет достаточно точно предсказать геометрию молекул метана, аммиака и воды, в каждой из которых четыре пары электронов направлены к вершинам тетраэдра, в центре которого находится атом C, N или O.

МОЭПВО, по-видимому, хорошо работает для простых структур, однако в общем случае необходимо использовать какой-то иной, более точный и строгий метод. Так оно и есть. Для того чтобы понять, *почему* молекулы имеют ту или иную пространственную структуру, необходимо также рассмотреть, как атомы образуют молекулы и как они соединяются. Дочитав эту главу до конца, вы сможете предсказывать (или по меньшей мере объяснять) пространственную структуру простых молекул. Например, вы сможете объяснить, почему угол связи в молекуле аммиака равен  $107^\circ$ , а в гидридах других элементов той же группы, что и азот ( $\text{PH}_3$ ,  $\text{AsH}_3$  и  $\text{SbH}_3$ ), эти углы равны  $\sim 90^\circ$ . На основе простого подхода МОЭПВО мы должны были бы предположить, что все эти молекулы должны иметь тетраэдрическую структуру.

## Строение атома

Вы уже знаете, что атом состоит из протонов, электронов и нейтронов. Протоны и нейтроны образуют центральную часть атома – его ядро, а электроны – это нечто вроде облака вокруг ядра. Химики имеют дело в основном с электронами атомов и, что даже более важно, с электронами в молекулах, поэтому необходимо знать, сколько электронов имеется в данной системе, где они находятся и какой энергией обладают. Чтобы понять, как ведут себя электроны в

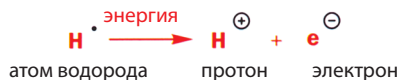
молекуле, сначала более подробно познакомимся со строением атома и обсудим экспериментальные данные, а затем теорию, которая объясняет факты.

### Атомная эмиссионная спектроскопия

Многие города и улицы ночью освещаются лампами, содержащими пары натрия. Каждому знаком этот теплый желто-оранжевый поток света. Но задумывались ли вы, почему этот свет светло-оранжевый, а не белый? В обычных лампах накаливания, которые используются в быту, светится раскаленная добела вольфрамовая нить. Для того чтобы получить полный спектр видимого света, белый свет необходимо пропустить через призму. В спектре каждому цветному лучу соответствует своя частота и определенная энергия. Как же возникает оранжевый свет уличных фонарей? Его можно было бы получить, пропустив поток лучей белого света через оранжевый фильтр, который поглощает все другие цвета. Но лампы уличных фонарей устроены по-другому. Внутри каждой лампы помещено немного металлического натрия. Под воздействием электрического тока возникает газовый разряд, натрий испаряется, и пары натрия испускают оранжевый свет. В такой же цвет окрашивается пламя газовой горелки, когда вы вносите в него соединения натрия.

Таким образом, натриевые лампы испускают свет только одного цвета. Он имеет определенную частоту и, следовательно, определенную энергию. При этом не важно, какой источник энергии используется, чтобы генерировать этот свет. Независимо от того, будет ли это электричество или горелка Бунзена, испускаемый свет имеет одну и ту же определенную энергию. Пропустив свет натриевой лампы через призму, мы получим серию очень узких линий, среди которых самыми яркими являются две оранжевые линии с длинами волн около 600 нм. Если вместо натрия использовать другие элементы, то получим спектры, похожие по свойствам на спектр натрия. Более того, два элемента – рубидий и цезий – были открыты Робертом Бунзеном именно при изучении таких спектров. А своими названиями эти элементы обязаны наличию в их спектрах (как и в спектре натриевой лампы) двух окрашенных линий: цезий – от латинского *caesius*, что означает синевато-серый, а рубидий – от латинского *rubidus*, что означает красный. Такой спектр можно получить и для атома водорода, а поскольку атом водорода – самый простой из всех атомов, мы начнем с анализа атомного спектра водорода.

Из любого атома можно удалить электрон, затратив достаточную энергию. В случае атома водорода в результате удаления электрона останется протон. Очевидно, что произошла ионизация водорода.



Но что будет, если энергия, которую мы передадим атому, недостаточна для полного удаления электрона? Нетрудно догадаться, что если энергии недостаточно для ионизации атома, электрон станет лишь «частично свободным»: когда атом поглощает энергию, электрон все больше удаляется от ядра, но для его полного удаления требуется все меньше дополнительной энергии. В этом случае говорят, что атом переходит в **возбужденное состояние**. Этот процесс немного напоминает поднятие тяжелоатлетом большого веса: он может удерживать этот вес над головой на вытянутых руках (возбужденное состояние), но рано или поздно штанга окажется на полу. То же самое происходит и с возбужденным атомом. В какой-то момент электрон «падает» на уровень с наинизшей энергией до своего **основного состояния**; при этом выделяется энергия, равная той, что была затрачена на переход электрона в возбужденное

▶ Один из основных постулатов квантовой механики состоит в том, что энергия излучается квантами. Энергия света меняется не непрерывно, а дискретно – квантами, каждый из которых имеет свое определенное значение энергии. Энергия каждого кванта связана с частотой света уравнением:  $E = h\nu$  ( $E$  – энергия,  $\nu$  – частота света, а  $h$  – постоянная Планка). Кванты, испускаемые атомами натрия, имеют частоту оранжевого света и характеризуются соответствующей энергией.

состояние. Такой процесс выделения энергии и является причиной появления линий в атомных спектрах как водорода, так и других элементов. Пламя или электрический разряд предоставляют энергию для перехода электрона на более высокий уровень, а когда электрон возвращается в свое основное состояние, выделяется энергия в виде света соответствующей частоты.

Полученные спектры представляют собой набор линий разной частоты. Это означает, что в каждом случае возможен ряд переходов различной энергии, но не переходы *любой* энергии. Квантовая механика утверждает, что электрон, подобно свету, не может иметь непрерывный спектр энергий, а лишь определенные значения энергий. В свою очередь это означает, что переходы с одного электронного уровня на другой также могут характеризоваться только определенными фиксированными значениями энергии. Подобно этому, поднимаясь по лестнице, вы можете шагнуть или прыгнуть на одну, две, пять или даже все имеющиеся ступеньки, если у вас есть достаточный запас сил («энергии»), но не можете подняться на половину или две трети ступеньки. Аналогично вы можете спускаться по лестнице, прыгая с одной ступеньки на другую. При этом возможно много разных комбинаций, но *их число всегда будет ограничено и определенным образом зависит от числа ступенек*. В атомном спектре наблюдается так много линий именно потому, что электрон может получить энергию, для того чтобы перейти на более высокий уровень, и затем может перейти на любой низлежащий уровень. При этом энергия будет освобождаться в виде светового излучения.

Мы хотим научиться предсказывать, насколько это возможно, как в самых разных *молекулах* будут вести себя все электроны, в том числе и те, которые не принимают участия в образовании ковалентных связей. Мы хотим знать, могут ли молекулы захватывать дополнительные электроны, а также из каких молекул можно наиболее легко удалить электроны. Так как большинство молекул содержит много электронов, эта задача, вообще говоря, достаточно трудна. Несколько проще понять электронную структуру атома, а электронную структуру *молекул* мы можем приближенно оценить на основе анализа того, как объединяются составляющие эту молекулу атомы.

Следующий раздел представляет собой введение в электронную структуру атомов – в нем обсуждается, где по отношению к ядру атома могут находиться электроны и каким запасом энергии эти электроны обладают. Химиков-органиков редко интересуют сами атомы, но для того чтобы понять электронную структуру молекул, необходимо понять электронную структуру атомов. И, как обычно, мы начнем с экспериментальных фактов!

### **Атомно-эмиссионный спектр водорода**

Атомно-эмиссионный спектр водорода содержит большое число линий, которые можно сгруппировать в несколько серий. Первая серия была открыта, что неудивительно, в видимой области спектра. В 1885 г. директор школы в Швейцарии Иоганн Бальмер отметил, что длины волн ( $\lambda$ ) этой серии могут быть предсказаны с помощью математической формулы. Он определил эту зависимость, хотя и не понимал ее причину. Это открытие Бальмера стало первым важным шагом в понимании строения атома.

$$\lambda = \text{const} \cdot \frac{n^2}{n^2 - 2^2}, \text{ где } n - \text{целое число больше двух.}$$

В настоящее время линии видимого спектра атома водорода известны как серия Бальмера. Другие серии линий атомно-эмиссионного спектра водорода были открыты позднее (первая из них в 1908 г.). Эти серии также были

названы в честь открывших их ученых; например, серия в ультрафиолетовой области спектра называется серией Лаймана в честь Теодора Лаймана.

Впоследствии было показано, что уравнение Бальмера является частным случаем более общего уравнения, которое предсказывает частоту ( $\nu$ ) любой линии в любой части спектра водорода. Это означает, что в основе как серии Бальмера, так и других серий лежат одни и те же фундаментальные физические законы, и отличие серии Бальмера от остальных лишь в том, что она была открыта первой.

$$\nu = \text{const} \cdot \left( \frac{1}{n_1^2} - \frac{1}{n_2^2} \right)$$

Каждая серия может быть описана этим уравнением, причем для данной серии  $n_1$  является величиной постоянной, а  $n_2$  может принимать различные значения. Так, для серии Лаймана  $n_1$  равно 1, а  $n_2$  может быть равно 2, 3, 4 и т. д. Для серии Бальмера  $n_1$  равно двум, а  $n_2$  может быть равным 3, 4, 5 и т. д.

### **Атомно-эмиссионные спектры доказывают существование энергетических уровней электронов**

Атомно-эмиссионные спектры дают нам первый ключ к пониманию энергетических уровней электронов в атоме. Так как линии в эмиссионном спектре водорода соответствуют переходам электрона между энергетическими уровнями и так как частота пропорциональна энергии ( $E = h\nu$ ), приведенные выше простейшие уравнения характеризуют разницу в энергии между двумя такими уровнями. Далее, отсюда можно сделать вывод, что энергетические уровни электрона в атоме должны быть обратно пропорциональны квадрату целого числа  $n$ , что может быть выражено следующей формулой:

$$E_n = - \frac{\text{const}}{n^2}$$

где  $E_n$  – энергия электрона на энергетическом уровне  $n$ , а  $n$  – целое число  $\geq 1$ , которое обычно называют **главным квантовым числом**. Отметим, что когда  $n = \infty$ , т. е. когда электрон более не связан с атомом, его энергия равна нулю. Все другие энергетические уровни расположены ниже нуля, что показывает знак минус в данном уравнении. Эта формула является математическим выражением того, что мы уже знали на качественном уровне: для того чтобы удалить электрон от ядра, т. е. ионизовать атом, необходимо приложить определенную энергию.

#### **Электронные энергетические уровни**

Указанная формула является максимально упрощенной. Говоря точнее, константа в данном уравнении может быть разделена на две составляющие: 1) константу Ридберга  $R_H$ , являющуюся универсальной константой, которая применима к любому электрону любого атома, и 2) константу  $Z$ , которая имеет свое значение для каждого атома.

$$E_n = - \frac{R_H Z^2}{n^2}$$

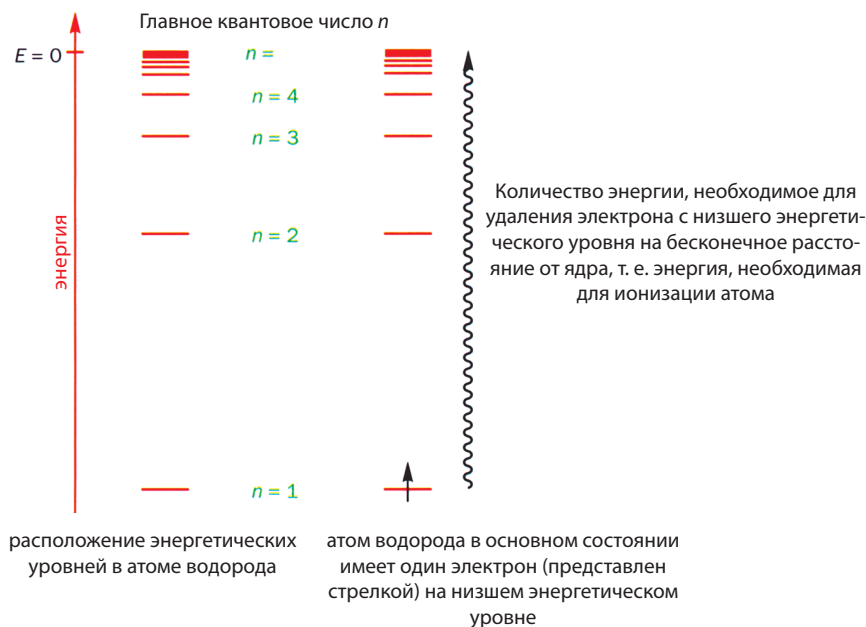
Константа Ридберга  $R_H$  имеет размерность энергии. Для данного атома (т. е. когда  $Z$  – константа) возможно существование большого числа различных энергетических уровней (каждый соответствует своему значению  $n$ ). При увеличении  $n$  энергия уменьшается и стремится к нулю при больших значениях  $n$ . Энергия становится меньше в результате того, что электрон все более удаляется от ядра. Для электронов, находящихся на одном и том же энергетическом уровне, но в разных типах атомов (постоянное значение  $n$ , но переменная величина  $Z$ ), энергия электрона зависит от квадрата значения атомного номера. Физический смысл этого утверждения вполне ясен: чем больше протонов в ядре, тем прочнее электрон удерживается в данном атоме.



► Отметим, что по мере увеличения энергии расстояние между энергетическими уровнями становится все меньше. Причина в том, что энергия обратно пропорциональна квадрату главного квантового числа. Иначе говоря, становится все легче полностью удалить электрон из атома, так как электрон локализован на энергетических уровнях, лежащих все более высоко. Как мы увидим позднее, большее значение главного квантового числа также показывает, что электрон расположен все дальше и дальше от ядра, а удалить его становится все легче. То же происходит с ракетой, улетающей с планеты: чем дальше она от поверхности, тем меньше на нее влияют силы гравитации и тем меньше энергии необходимо для того, чтобы ракета удалась от планеты. Основное различие заключается в том, что в отличие от молекулы для ракеты, не существует квантов энергии – в этом случае (для нас, по крайней мере, в нашем макроскопическом мире) возможно любое значение энергии. Напротив, электрон в атоме может иметь только определенные значения энергии.

- Электроны в любом атоме расположены на энергетических уровнях, причем энергии этих уровней обратно пропорциональны квадрату числа  $n$ . Это число называется **главным квантовым числом** и может принимать только целочисленные значения ( $n = 1, 2, 3...$ ). Энергии этих уровней также зависят от типа атома.

Представление об относительном расположении энергетических уровней атома можно получить при рассмотрении диаграммы энергетических уровней (рис. 4.1).



**Рис. 4.1.** Энергетические уровни атома водорода.

### Три квантовых числа и их связь с уравнением Шрёдингера

Нет сомнений в важности главного квантового числа  $n$ , но какова его природа? Это квантовое число и два других квантовых числа появляются при решении **уравнения Шрёдингера**. Мы не собираемся приводить здесь какие-либо детали относительно уравнения Шрёдингера и путей его решения, поскольку имеется немало учебников по квантовой химии, где интересующиеся могут найти подробное обсуждение.

Решение уравнения Шрёдингера может быть представлено в форме **волновой функции** ( $\Psi$ ), которая связана с энергией и положением электрона, представляемого в виде волны. Вам может показаться странным, что мы описываем электроны как волны, но та же идея дуализма «волна – частица» применяется к электронам, как и к свету. Мы рассматриваем свет как набор волн, имеющих соответствующие длины и частоты, но свет может быть описан также и в ином виде – как набор фотонов (индивидуальных, хотя и очень малых «частиц»). То же можно сказать и про электроны. Возможно, до сих пор вы считали электроны только частицами; сейчас мы рассмотрим их как волны.

Оказывается, не существует какого-то одного решения уравнения Шрёдингера. Таких решений много. И это хорошая новость, поскольку электрон в атоме водорода действительно имеет несколько разных значений энергии. Каждая волновая функция может быть определена тремя квантовыми числами. Существует также четвертое квантовое число, но оно не столь необходимо для определения волновой функции. Мы уже встречали главное квантовое число  $n$ . Два других называются **квантовое число углового момента  $l$**  (иногда его называют также азимутальным квантовым числом) и **магнитное квантовое число  $m_l$** .

Конкретное решение в виде волновой функции называется **орбиталью**. Каждая орбиталь характеризуется определенным значением энергии и своей функцией электронного распределения. Название «орбиталь» возвращает нас к более ранним теориям, когда электроны рассматривались движущимися по орбитам вокруг ядер наподобие вращения планет по орбитам вокруг Солнца. Такое рассмотрение, равно как и обсуждение орбиталей электронов, более применимо, когда мы рассматриваем электроны в виде частиц. Напротив, при обсуждении волновых функций электрона мы говорим об электронах как о волнах. Иначе говоря, существуют два разных способа рассмотрения поведения электронов. Каждая орбиталь характеризуется своим собственным набором квантовых чисел –  $n$ ,  $l$  и  $m_l$ .

■ Пусть вас не беспокоит, что названия квантовых чисел достаточно сложны; просто запомните, что каждая волновая функция характеризуется тремя квантовыми числами.

## Самое главное о квантовых числах

Что говорит нам каждое квантовое число? Какие значения эти числа могут принимать?

### Главное квантовое число $n$

В зависимости от значения главного квантового числа  $n$  все орбитали делятся на группы орбиталей с близкой энергией. Такие группы называют **оболочками**. В повседневной речи мы нередко используем количественные значения  $n$ . Первая оболочка ( $n = 1$ ) может содержать только два электрона, и атомы H и He имеют на этой первой оболочке один и два электрона соответственно.

### Квантовое число орбитального углового момента $l$

Квантовое число орбитального углового момента  $l$  определяет угловой момент электрона при его движении по орбитали. Это квантовое число указывает на то, какой вид принимает орбиталь в пространстве: сферический, форму восьмерки и т. д. Значение, которое может принимать  $l$ , зависит от значения  $n$ :  $l$  может иметь только значения от 0 до  $n-1$ :  $l = 0, 1, 2, \dots, n-1$ . Возможные различные значения  $l$  обычно описываются не цифрами, а буквами:  $s, p, d$  и  $f$ .

Значение $n$	1	2	3	4
Возможные значения $l$	0	0, 1	0, 1, 2	0, 1, 2, 3
Обозначения	1s	2s, 2p	3s, 3p, 3d	4s, 4p, 4d, 4f

### Магнитное квантовое число $m_l$

Магнитное квантовое число  $m_l$  определяет пространственную ориентацию углового момента. Проще говоря, оно определяет точное расположение орбиталей в пространстве. Значение этого квантового числа зависит от значения  $l$ : магнитное квантовое число может принимать любое значение от  $-l$  до  $+l$ :  $m_l = l, (l-1), (l-2), \dots, -l$ . Для описания различных возможных значений



Значение $n$	1	2	2
Значение $l$	0	0	1
Обозначения	$1s$	$2s$	$2p$
Возможные значения $m_l$	0	0	+1, 0, -1
Обозначения	$1s$	$2s$	$2p_x, 2p_y, 2p_z$

$m_l$  буквы, определяющие квантовое число  $l$ , сопровождаются подстрочными индексами. Эти индексы характеризуют направление орбитали вдоль осей  $x$ ,  $y$  или  $z$ . Химики-органики имеют дело в основном с  $s$ - и  $p$ -орбиталями ( $l=0$  или  $1$ ), поэтому мы не обсуждаем магнитные квантовые числа  $d$ -орбиталей.

Наличие нескольких значений для каждого последующего квантового числа соответствует появлению нескольких орбиталей, характеризующихся одним и тем же значением предыдущего квантового числа. Для низшего значения каждого квантового числа такого «размножения» орбиталей нет, но по мере увеличения значения любого квантового числа число орбиталей постоянно увеличивается. Далее мы более подробно обсудим смысл различных значений каждого квантового числа.

### $s, p, d, f$

Эти буквы возвращают нас к первым дням спектроскопии и относятся к появлению определенных линий в атомно-эмиссионных спектрах:  $s$  – sharp, узкий;  $p$  – principal, главный;  $d$  – diffuse, диффузный;  $f$  – fundamental, фундаментальный. Вы, несомненно, должны знать обозначения  $s, p, d, f$ , но, вообще говоря, вряд ли сейчас важно, для чего эти обозначения применялись ранее.

## Атомные орбитали

### Номенклатура орбиталей

Для атома водорода энергия орбитали определяется только главным квантовым числом ( $n$ ), причем  $n$  может принимать значения 1, 2, 3 и т. д. Это наиболее важная характеристика электрона, показывающая степень его удаленности от ядра атома. Электрон в невозбужденном атоме водорода обозначают  $1s^1$ . Первая цифра 1 – это значение  $n$ , т. е. самая важная характеристика электрона находится на первом месте. Обозначение  $s$  – значение квантового числа  $l$ . Вместе эти два знака определяют название орбитали  $1s$ . Верхний индекс 1 указывает на то, что на этой орбитали находится один электрон.

Квантовое число орбитального углового момента ( $l$ ) определяет геометрию орбитали. Вместо выражения его в виде чисел для обозначения разной геометрии орбиталей используются буквы. Так,  $s$  орбиталь соответствует  $l=0$ , а  $p$ -орбиталь –  $l=1$ .

Используя оба квантовых числа, мы можем пометить разные орбитали как  $1s, 2s, 2p, 3s, 3p, 3d$  и т. д. Заметим, что, так как  $l$  может принимать только целочисленные значения вплоть до  $n-1$ , орбитали  $1p$  или  $2d$  существовать не могут.

Значение $l$	Название орбитали
0	$s$
1	$p$
2	$d$
3	$f$

### • Названия атомных орбиталей

- Первая оболочка ( $n=1$ ) имеет только  $s$ -орбиталь,  $1s$ .
- Вторая оболочка ( $n=2$ ) имеет  $s$ - и  $p$ -орбитали,  $2s$  и  $2p$ .
- Третья оболочка ( $n=3$ ) имеет  $s$ -,  $p$ - и  $d$ -орбитали,  $3s, 3p$  и  $3d$ .

Следует отметить еще один важный момент: для атома водорода (а также любого одноэлектронного иона, такого как  $\text{He}^+$  или  $\text{Li}^{2+}$ ) энергия  $2s$ -орбитали – такая же, как и энергия  $2p$ -орбитали, а энергия  $3s$ -орбитали такая же, как энергия  $3p$ - и  $3d$ -орбиталей. Орбитали с одинаковой энергией называются **вырожденными**. В атомах, содержащих более одного электрона, картина заметно усложняется вследствие межэлектронного отталкивания, а энергетические уровни теперь определяются не только значением  $n$ . В результате

орбитали  $2s$  и  $2p$  или  $3s$ ,  $3p$  и  $3d$ , а также любые другие орбитали, которые характеризуются одним и тем же главным квантовым числом, уже не являются вырожденными. Иными словами, для многоэлектронных атомов энергия каждой данной орбитали зависит не только от главного квантового числа  $n$ , но и от квантового числа орбитального углового момента  $l$ .

Значения магнитного квантового числа ( $m_l$ ) зависят от значения  $l$ . Когда  $l = 0$ ,  $m_l$  может иметь только одно значение (0); когда  $l = 1$ ,  $m_l$  имеет три возможных значения (+1, 0, -1). Пять значений  $m_l$  возможны для  $l = 2$  и семь – для  $l = 3$ . Используя более знакомые термины, можно сказать, что существует только один тип  $s$ -орбитали, три типа  $p$ -орбиталей, пять типов  $d$ -орбиталей, семь типов  $f$ -орбиталей. Все три  $p$ -орбитали являются вырожденными, как и все пять  $d$ -орбиталей или все семь  $f$ -орбиталей (как для одноэлектронных, так и для многоэлектронных атомов). Позднее мы обсудим, как надо правильно изображать эти орбитали.

### Четвертое квантовое число

Спин электрона – это собственный угловой момент электрона, вращающегося вокруг своей оси (нужно заметить, что это довольно упрощенное представление реальной картины). Этот угловой момент отличается от обсуждавшегося ранее углового момента  $l$ : последний представляет собой угловой момент для вращения электрона вокруг ядра. Значение спина электрона – величина постоянная, но спин электрона может иметь две ориентации. Для представления этого различия используется четвертое квантовое число, **спиновое квантовое число**  $m_s$ , которое может принимать значения  $+1/2$  или  $-1/2$  для любой орбитали независимо от значений  $n$ ,  $l$  или  $m_l$ . На каждой орбитали могут находиться максимум два электрона, причем только в том случае, если они имеют разные значения  $m_s$ :  $+1/2$  или  $-1/2$ . Следовательно, на одной орбитали может находиться не более двух электронов (и только лишь в том случае, если они спарены, т. е. их спины противоположны). Это утверждение называют **принципом запрета Паули**.

■ Вы уже встречали упоминание о другом спине – ядерном спине, благодаря которому появилась возможность определять структуру молекулы методом ЯМР. Для анализа частиц, содержащих неспаренные электроны, используется качественно близкий метод анализа – метод **электронного парамагнитного резонанса (ЭПР)**<sup>‡</sup>.

<sup>‡</sup> В англоязычной литературе этот метод обычно называют методом электронного спинового резонанса, поэтому при чтении статей на английском языке вы будете встречать сокращение ESR чаще, чем EPR, хотя последнее также иногда употребляется. – Прим. перев.

### • Каждый электрон уникален!

Каждый электрон любого атома характеризуется уникальной, присущей только ему комбинацией четырех квантовых чисел. На каждой орбитали, обозначенной тремя квантовыми числами  $n$ ,  $l$  и  $m_l$ , могут находиться только два электрона, причем только в том случае, если они имеют противоположные значения спинного квантового числа.

### Как построена периодическая система

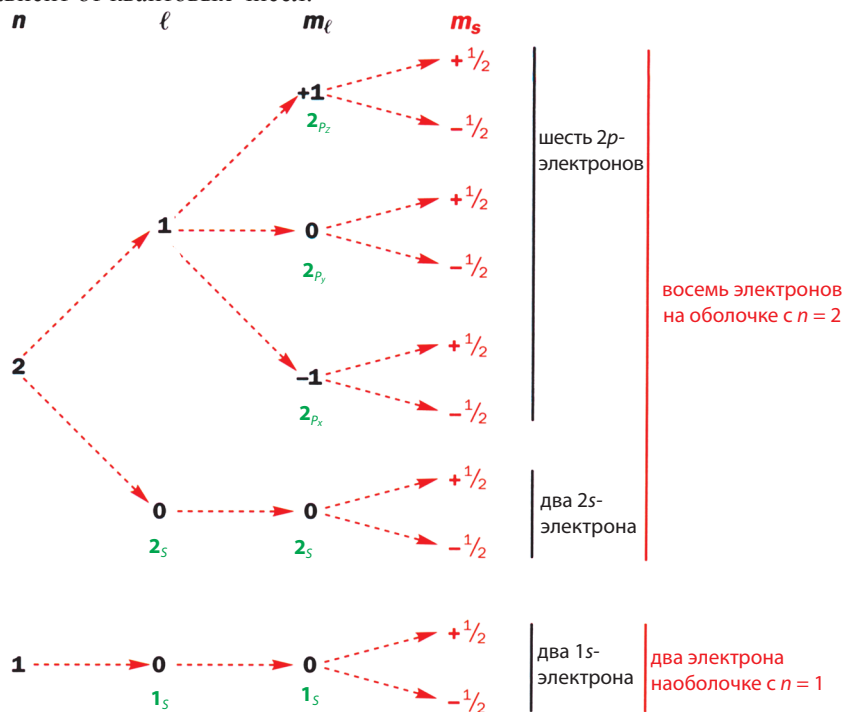
Все квантовые числа для всех электронов с  $n = 1$  и 2 представлены в табл. 4.1, аналогичной тем, что ранее были приведены в этой главе. Хотя до сих пор мы обсуждали атом водорода, фактически атом H никогда не содержит более двух электронов. К счастью, энергетические уровни, выведенные для атома H, с некоторыми незначительными исправлениями применимы ко всем другим элементам. Данные, приведенные в табл. 4.1, на деле описывают электронную конфигурацию не водорода, а атома неона Ne.

В данной таблице энергия увеличивается слева направо (не считая энергий  $2p$ -орбиталей, так как все три  $2p$ -орбитали вырождены). Если добавить данные для  $n = 3$ , то появится одна колонка для  $3s$ , три колонки для  $3p$ -орбиталей и пять колонок для  $3d$ -орбиталей (последние также будут вырождены).

**Таблица 4.1. Возможные комбинации квантовых чисел и обозначения электронов**

Значение $n$	1	2	2	2	2
Значение $l$	0	0	1	1	1
Обозначение	$1s$	$2s$	$2p$	$2p$	$2p$
Возможное значение $m_l$	0	0	+1	0	-1
Обозначение	$1s$	$2s$	$2p_x$	$2p_y$	$2p_z$
Возможное значение $m_s$	$+\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}$	$+\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}$	$+\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}$	$+\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}$	$+\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}$
Электроны	$1s^2$	$2s^2$	$2p_x^2$	$2p_y^2$	$2p_z^2$

То же самое можно показать и другим способом, используя энергетическую диаграмму (рис. 4.2), демонстрирующую, как энергия электрона зависит от квантовых чисел.

**Рис. 4.2. Диаграмма энергетических уровней электронов для оболочек с  $n=1$  и 2.**

Используя эти числа, можно объяснить принцип построения периодической системы элементов (рис. 4.3): каждый следующий элемент имеет на один электрон больше (а следовательно, больше на один протон и, возможно, на несколько нейтронов), чем предыдущий. Вначале заполняется низший энергетический уровень ( $n=1$ ). Он содержит только одну орбиталь  $1s$ , и мы можем поместить туда один или два электрона. Следовательно, возможны всего два элемента: H и He. Затем мы должны заполнить второй уровень ( $n=2$ ). При этом сначала заполняется  $2s$ -орбиталь. Верхние места в группах 1 и 2 занимают Li и Be. Они располагаются в верхней строчке отмеченного красным цветом блока (у всех элементов этого блока на внешней  $s$ -орбитали находится один или два электрона, а на внешних  $p$ -орбиталях электронов нет). Затем мы начинаем за-

полнять  $2p$ -орбитали. Их три, поэтому возможны уже шесть элементов: В, С, N, О, F и Ne. Эти элементы занимают верхнюю строчку выделенного черным цветом  $p$ -блока. Большинство элементов, которые встречаются в этом учебнике, относятся именно к этим блокам. Некоторые, например Na, К и Mg, расположены в  $s$ -блоке, другие, например Si, Р и S, – во второй строке  $p$ -блока.

$s$ -блок – на каждой  
 $s$ -орбитали может  
находиться  
максимум  
2 электрона

2s		
3s		
4s		
5s		
6s		
7s		

1s		
----	--	--

$d$ -блок – на пяти  $d$ -орбиталях может  
находиться до 10 электронов

3d									
4d									
5d									
6d									

$p$ -блок – на трех  $p$ -орбиталях  
может находиться  
до 6 электронов

2p					
3p					
4p					
5p					
6p					

$f$ -блок – на семи  $f$ -орбиталях может находиться до 14 электронов

4f														
5f														

Рис. 4.3. Макет периодической системы элементов.

### Другие орбитали

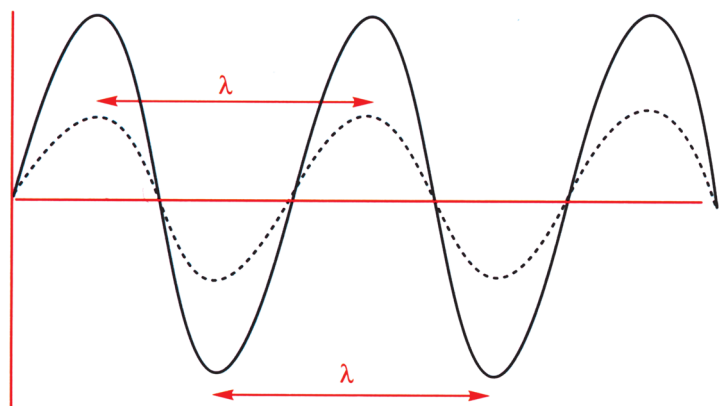
Химики-органики обычно имеют дело только с  $s$ - и  $p$ -орбиталями, так как большинство элементов, встречающихся в органических соединениях, расположены во втором периоде периодической системы элементов. Далее в этой книге мы встретим элементы из второго ряда  $p$ -блока (Si, Р, S) и тогда рассмотрим их  $d$ -орбитали; сейчас мы не будем делать этого и совсем не будем рассматривать  $f$ -орбитали. Из курса неорганической химии вы должны помнить, что  $4s$ -орбитали заполняются электронами раньше, чем  $3d$ -орбитали, т. е. они имеют более низкую энергию, чем  $3d$ -орбитали. В общем по мере увеличения числа электронов сложность системы вследствие межэлектронного отталкивания резко возрастает. Поэтому энергии орбиталей для сложных систем не являются простой функцией числа  $n$ .

### Графические представления орбиталей

Итак, электроны можно рассматривать не только как частицы, но и как волны. Однако при этом возникает проблема – как наглядно изобразить эти волны? На что они похожи? Можно построить различные графики волновых функций, но вряд ли эти графики смогут нам помочь, так как сама по себе  $\Psi$  не имеет физического смысла. Однако квадрат волновой функции  $\Psi^2$  имеет важный физический смысл: он пропорционален вероятности нахождения электрона в данной точке. К несчастью, мы не можем точно сказать, где будет находиться электрон в данный момент времени. Это следствие **принципа неопределенности Гейзенберга**: нельзя знать одновременно точное положение и точный момент электрона. Если известен момент (энергия) электрона, то его точное положение не может быть определено.

Как мы описываем функции вероятности? Во-первых, можно нарисовать контуры, связывающие области, для которых существует равная вероятность нахождения там электрона. Если строить такой график  $\Psi^2$  для  $1s$ -орбитали,

► Имеются определенные доказательства того, что квадрат волновой функции пропорционален вероятности нахождения электрона. Для волн света, например, цвет (точнее энергия) волн определяется ее длиной, а яркость волн – квадратом ее амплитуды (рис. 4.4.) Мы можем использовать такое описание в том случае, если рассматриваем свет как волны. Если же рассматривать его как частицы, фотоны, то интенсивность света пропорциональна плотности потока фотонов.

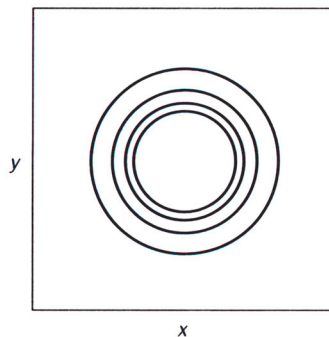


Эти две волны имеют одинаковую длину  $\lambda$ , но волна, описываемая пунктирной линией, менее интенсивна. Интенсивность волны пропорциональна квадрату ее амплитуды.

**Рис. 4.4.** Схематическое представление волн разной интенсивности.

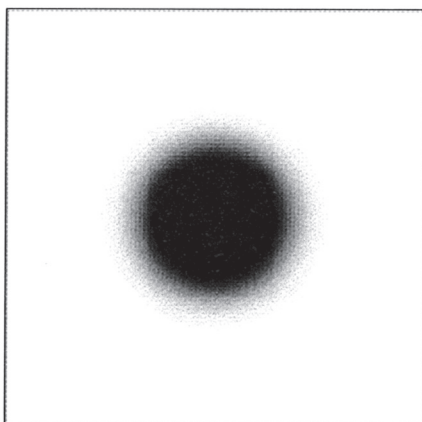
то получим трехмерное изображение. На рис. 4.5 приведено двумерное представление этого трехмерного графика: контуры на самом деле имеют сферическую форму подобно разным слоям головки репчатого лука. Эти окружности подобны контурным линиям на карте, но представляют собой не области равной высоты, а области равной вероятности нахождения электрона.

Другим способом представления вероятности нахождения электрона в пространстве является **карта электронной плотности**. Предположим, что мы видим, где находится электрон в данный момент времени. Пометим это место точкой. Через некоторое время электрон уже будет находиться в другом месте. Снова пометим это место точкой. Повторим эту операцию много раз. Когда мы поставим достаточно большое число точек, то получим картинку, подобную тем графикам, что приведены на рис. 4.6 и 4.7 для  $1s$ - и  $2s$ -орбиталей. Здесь *плотность* точек характеризует вероятность нахождения электрона в данной точке пространства: чем чаще встречаются в каком-то месте точки (т. е. чем темнее область), тем больше вероятность нахождения в этом месте электрона. Это очень напоминает такие географические карты, где разные высоты показаны различными цветами.

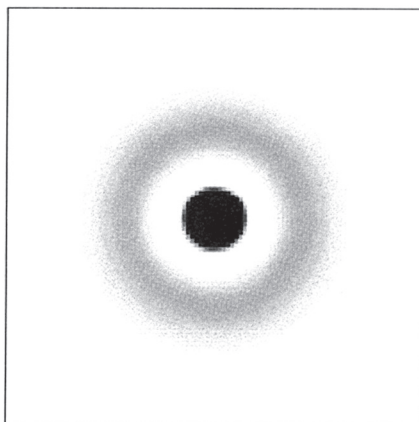


**Рис. 4.5.** Контурная диаграмма  $1s$ -орбитали.

$2s$ -Орбиталь, как и  $1s$ -орбиталь, имеет сферическую форму. Но между этими орбиталями существуют два отличия. Во-первых,  $2s$ -орбиталь имеет больший размер, т. е. электрон на  $2s$ -орбитали с очень высокой вероятностью



**Рис. 4.6.** Карта электронной плотности для 1s-орбитали.



**Рис. 4.7.** Карта электронной плотности для 2s-орбитали.

будет найден на большем расстоянии от ядра, чем электрон 1s-орбитали. Во-вторых, в случае 2s-орбитали, в отличие от 1s-орбитали, существует область, для которой электронная плотность равна нулю. Такую область называют **узловой поверхностью**. В данном случае электронная плотность отсутствует на определенном расстоянии от центра ядра. Такую область называют **радиальным узлом**. 2s-Орбиталь имеет один радиальный узел.

### Узлы важны для музыкантов

Для того чтобы понять, что такое узловая поверхность, следует рассматривать электроны как волны. Волновое движение электрона можно сравнить с игрой на скрипке или на гитаре. Когда музыкант трогает струны гитары или другого струнного инструмента, струна вибрирует. Концы струны не могут двигаться, так как они зафиксированы на инструменте. При этом те звуки, что мы слышим, вызваны в основном вибрациями струны, которые показаны на диаграмме для первого гармонического колебания.

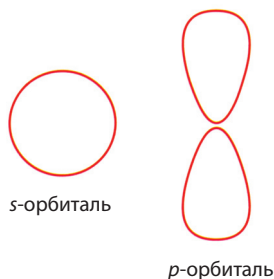
Однако существуют и другие колебания более высокой энергии, которые называют **гармоническими колебаниями** (обертонами). Они помогают определить тембр инструмента (разные тембры позволяют нам говорить о разнице между, скажем, флейтой и скрипкой, исполняющими одну и ту же музыку). На рисунке показаны второе и третье гармонические колебания.

Каждое новое гармоническое колебание имеет на один узел больше, чем предыдущее: первое гармоническое колебание не имеет узлов, не считая конечных точек, второй обертон имеет одну узловую точку, третий – две и т. д. В некоторых точках струна не колеблется вовсе; вы сами можете «подобрать» вторую гармонику на струнном инструменте, если будете аккуратно нажимать на середину вибрирующей струны.





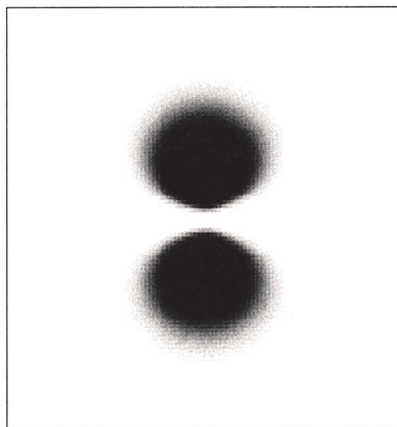
Обратите внимание на то, что каждая орбиталь, относящаяся к одному и тому же энергетическому уровню  $n$ , имеет одно и то же число радиальных узлов и узловых плоскостей. Так,  $2s$ - и  $2p$ -орбитали имеют по одному узлу (радиальный узел для  $2s$ -орбитали, узловая плоскость для  $2p$ -орбитали), в то время как  $3s$ -,  $3p$ - и  $3d$ -орбитали – по два узла ( $3s$ -орбиталь – два радиальных узла,  $3p$ -орбитали – один радиальный узел и одну узловую плоскость, а каждая из  $3d$ -орбиталей – две узловых плоскости).



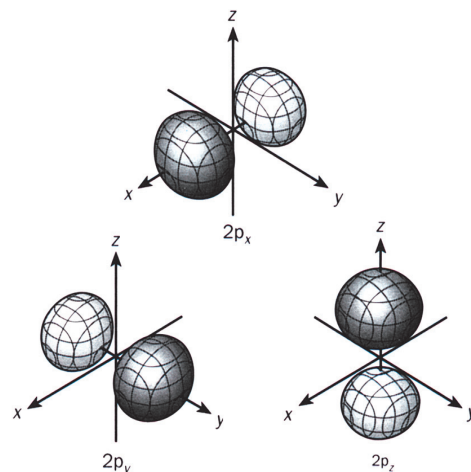
### • Геометрия $s$ -орбиталей

- $1s$ -Орбиталь имеет сферическую симметрию и не имеет узлов
- $2s$ -Орбиталь имеет один радиальный узел, а  $3s$ -орбиталь – два радиальных узла. Обе также имеют сферическую симметрию.

С чем можно сравнить  $\Psi^2$  для  $2p$ -орбитали? Карта электронной плотности (рис. 4.8) более не имеет сферической симметрии. Ее внешний вид принципиально отличается от вида  $s$ -орбитали:  $p$ -орбиталь имеет ориентацию в пространстве и состоит из двух долей. Заметим, что в этом случае также существует область, где электронная плотность отсутствует, а именно: вторая узловая поверхность, расположенная между двумя долями. Поэтому плоскость между двумя долями называют **узловой плоскостью**.  $2p$ -Орбиталь можно изобразить в виде трехмерного графика (рис. 4.9), с помощью которого легко представить себе реальные пространственные очертания этой орбитали.



**Рис. 4.8.** Карта электронной плотности  $2p$ -орбитали.



**Рис. 4.9.** Трехмерное представление  $2p$ -орбиталей.

Запомните, что все орбитали трехмерные, а эти рисунки только их двумерные изображения. В трех измерениях  $s$ -орбиталь походит на сферу, а  $p$ -орбиталь – на старые песочные часы. В действительности каждая доля  $p$ -орбитали закруглена намного сильнее, но это для обсуждения не так важно.

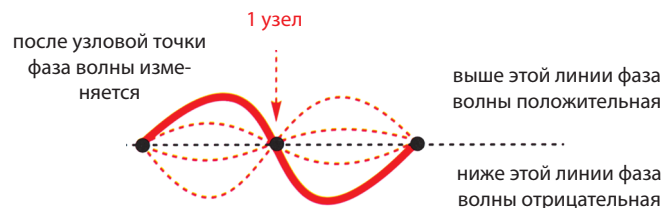
Графики для  $3p$ - и  $4p$ -орбиталей сходны: каждая из них имеет узловую плоскость и качественно те же самые очертания. Однако у  $3p$ -орбитали также имеется один радиальный узел, а у  $4p$ -орбитали – два радиальных узла. И вновь с увеличением главного квантового числа увеличивается и размер орбитали.

Это объясняет, почему очертания орбитали зависят от квантового числа орбитального углового момента  $l$ . Все  $s$ -орбитали ( $l = 0$ ) имеют сферическую симметрию, все  $p$ -орбитали ( $l = 1$ ) по своим очертаниям похожи на восьмерку, а очертания  $d$ -орбиталей ( $l = 2$ ) отличаются от очертаний  $s$ - и  $p$ -орбиталей. Проблема в том, что нарисовать соответствующие плотности вероятности довольно сложно, поэтому химикам-органикам нужен более простой путь для изображения орбиталей. Контурные диаграммы нарисовать легче, но и эти рисунки требуют немалых затрат времени и сил. Еще более простой метод – нарисовать только один контур, внутри которого было бы, скажем, 90 % вероятности нахождения электрона. Это означает, что

$s$ -орбиталь может быть представлена окружностью, а все  $p$ -орбитали – двумя долями (каждая из которых напоминает лопасть самолетного винта, а вся орбиталь похожа на гантель).

### Фаза орбитали

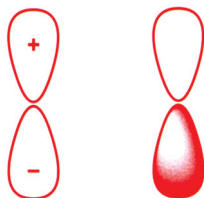
Необходимо обсудить еще один важный аспект волновых диаграмм – фазу орбитали (рис. 4.10).



**Рис. 4.10.** Фазы волны.

Подобно электромагнитным волнам, волнам вибрирующей струны или даже океанским волнам (например, впадины и гребни океанской волны), атомные функции (орбитали) обладают разными «фазами» (рис 4.11). После каждой узловой точки фаза волновой функции меняется на противоположную. Для  $2p$ -орбитали, например, одна доля соответствует одной фазе, вторая доля – другой фазе, а две противоположные фазы разделяет узловая плоскость. Для приведенной на рис. 4.10 волны две разные фазы обозначены как положительная и отрицательная. Аналогичным образом могут быть помечены фазы  $p$ -орбитали (иногда вы можете встретить такие примеры), но так как химики используют знаки плюс и минус для обозначения соответствующих зарядов, применение тех же знаков для фаз орбиталей может привести к определенной путанице. Поэтому принято одну половину  $p$ -орбитали заштриховывать, чтобы показать, что она имеет фазу, отличающуюся от фазы второй половины этой орбитали.

разные фазы  $p$ -орбитали помечены знаками + и –. Этих обозначений лучше избегать, чтобы не путать их с зарядами

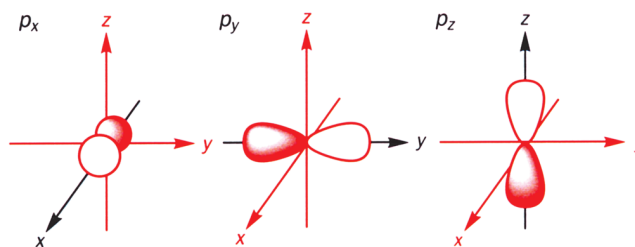


наличие разных фаз  $p$ -орбитали продемонстрировано тем, что одна половина орбитали заштрихована, а вторая – нет

**Рис. 4.11.** Фазы орбитали.

### Магнитное квантовое число $m_l$

Магнитное квантовое число  $m_l$  определяет пространственную ориентацию орбитального углового момента и принимает значения от  $-l$  до  $+l$ .  $s$ -Орбиталь ( $l = 0$ ), будучи сферической, может иметь лишь одну ориентацию в пространстве и, следовательно, только одно значение  $m_l$ , равное нулю. Напротив,  $p$ -орбиталь характеризуется определенным направлением. Для  $p$ -орбитали ( $l = 1$ ) возможны три значения  $m_l$ :  $-1$ ,  $0$  и  $+1$ . Они соответствуют  $p$ -орбиталям, направленным вдоль взаимно перпендикулярных осей  $x$ ,  $y$  и  $z$ . Все эти орбитали, обозначаемые  $p_x$ ,  $p_y$  и  $p_z$ , являются вырожденными (рис. 4.12). Они отличаются только своей пространственной ориентацией.



**Рис. 4.12.** Три вырожденные  $p$ -орбитали направлены вдоль взаимно перпендикулярных осей.

### Суммируем сказанное выше

- Электроны в атомах лучше описывать в терминах волн, а не частиц.
- Вся информация о волне (а следовательно, и об электроне) заключается в волновой функции  $\Psi$ , которая является решением уравнения Шрёдингера.
- Имеется много возможных решений уравнения Шрёдингера, но каждая волновая функция, называемая также орбиталью, может быть описана с помощью трех квантовых чисел.
- Энергия орбитали зависит в основном от главного квантового числа  $n$  (в одноэлектронных системах, таких как атом водорода, энергия определяется только этим квантовым числом). Оно принимает целочисленные значения 1, 2, 3, 4 и т. д., что соответствует первой, второй, третьей и т. д. электронной оболочке.
- Квантовое число орбитального углового момента  $l$  определяет угловой момент, который возникает при движении электрона по его орбитали. Его значение зависит от главного квантового числа  $n$  и может быть любым целым числом от 0 до  $(n-1)$ . Орбитали обычно обозначаются буквами ( $s$  для  $l=0$ ,  $p$  для  $l=1$ ,  $d$  для  $l=2$ ,  $f$  для  $l=3$ ). В зависимости от значения числа  $l$  орбитали имеют разную геометрию:  $s$ -орбиталь – сферическая, а  $p$ -орбиталь по виду похожа на цифру восемь.
- Магнитное квантовое число  $m_l$  определяет пространственную ориентацию орбитали. Его значение зависит от квантового числа  $l$  и может быть любым целым числом от  $-l$  до  $+l$  ( $-l, \dots, 0, \dots, l$ ). Иначе говоря, существует только один тип  $s$ -орбитали, три различных  $p$ -орбитали (все они взаимно перпендикулярны), пять разных  $d$ -орбиталей и семь разных  $f$ -орбиталей. Три различные  $p$ -орбитали являются вырожденными, т. е. они имеют одинаковую энергию. То же справедливо для пяти  $d$ -орбиталей и семи  $f$ -орбиталей.
- Существует и четвертое квантовое число, спиновое квантовое число ( $m_s$ ), которое может иметь значения  $+\frac{1}{2}$  и  $-\frac{1}{2}$ . Спин является свойством не орбитали, а электрона, который находится на этой орбитали.
- Все четыре квантовых числа не могут быть одинаковыми для двух электронов любого атома. Это означает, что на каждой орбитали, описываемой (первыми) тремя квантовыми числами, может находиться не более двух электронов, причем их спины должны быть противоположными.
- Обычно используют укороченную запись для описания орбитали, например  $1s$  или  $2p_y$ .

### • Каждую орбиталь определяют три квантовых числа $n$ , $l$ и $m_l$

Число показывает, чему равно главное квантовое число  $n$ .

$2s$

Буква характеризует квантовое число орбитального углового момента  $l$ .

$3p_x$

Подстрочный индекс характеризует магнитное квантовое число  $m_l$ .

$4p_y$

Необходимо особо подчеркнуть несколько важных моментов. Во-первых, на орбиталях не обязательно должны находиться электроны – орбитали также могут быть вакантными (не обязательно кто-то должен стоять на лестнице, чтобы эта лестница существовала!). До сих пор мы говорили в основном об атоме водорода, который содержит только один электрон. Подавляющую часть времени этот электрон находится на  $1s$ -орбитали, имеющей самую низкую энергию. Однако, если атом получит достаточно большое количество энергии извне, это может вызвать переход электрона на вакантные орбитали более высокой энергии, например на  $3p_x$ -орбиталь.

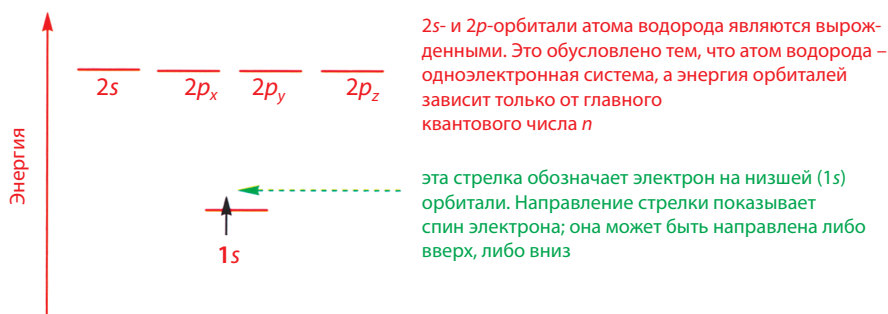
Во-вторых, электрон может находиться в любой точке пространства, которая охватывается данной орбиталью, кроме узловых точек. На  $p$ -орбитали, содержащей один электрон, этот электрон может быть найден на любой ее стороне, но не посередине. Когда эта орбиталь содержит два электрона, неправильно думать, что один электрон находится с одной стороны по отношению к узловой плоскости, а второй электрон – с другой. В действительности оба электрона могут находиться в любой точке за исключением узловой плоскости.

И, в-третьих, напомним, что все эти орбитали могут занимать одно и то же место в пространстве.  $1s$ -Орбиталь не является центральной частью  $2s$ -орбитали. Орбитали  $1s$  и  $2s$  – это две отдельные орбитали, причем каждая из них существует по своим собственным правилам. На каждой имеется максимум два электрона, но часть  $2s$ -орбитали занимает то же самое пространство, что и  $1s$ -орбиталь (точно так же, в некоторой области пространства находятся и  $2s$ -, и  $2p$ -орбитали). Неон, например, содержит 10 электронов: два на  $1s$ -орбитали, два на  $2s$ -орбитали и по два – на каждой  $2p$ -орбитали. Все эти орбитали накладываются друг на друга, но каждая пара электронов может находиться только на своей орбитали. Если мы попытаемся на одной диаграмме нарисовать все эти накладывающиеся друг на друга орбитали, вряд ли кто-либо сможет разобраться в таком рисунке!

### Заполняем орбитали электронами

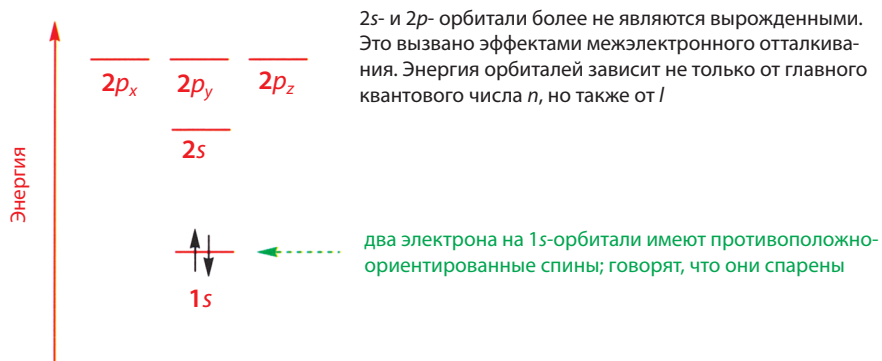
Определить, какие именно орбитали того или иного атома будут заняты электронами, достаточно просто. Для этого мы помещаем два электрона на орбиталь с самой низкой энергией, после чего постепенно двигаемся вверх. Такое «построение» различных атомов помещением электронов на орбитали до тех пор, пока они не будут заполнены, причем заполнение орбиталей начинается с орбитали с низшей энергией с последующим заселением орбиталей с ближайшей энергией, называют **принципом Ауфбау** (в переводе с немецкого Aufbau означает «построение»). Первый и единственный электрон в атоме водорода должен занимать  $1s$ -орбиталь. На диаграммах такого типа (рис. 4.13) энергетические уровни представлены горизонтальными линиями, расположенными в порядке увеличения их энергии, причем

орбиталь с низшей энергией нарисована внизу. Электроны представлены на таких диаграммах вертикальными стрелками. Стрелки, направленные вверх, соответствуют одному спину электрона ( $m_s = +\frac{1}{2}$  или  $-\frac{1}{2}$ ), а стрелки, направленные вниз, – другому (противоположному).



**Рис. 4.13.** Диаграмма энергетических уровней для атома водорода (атомный номер 1)

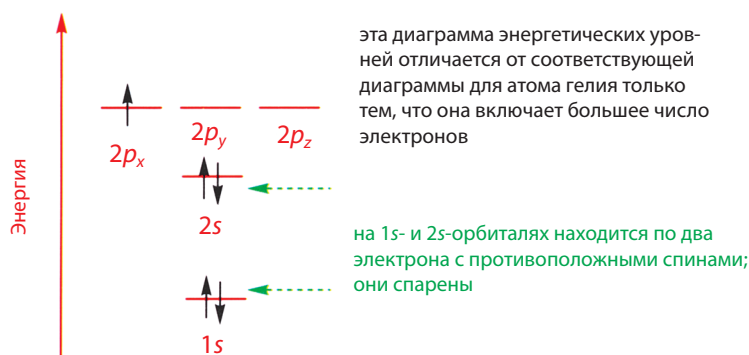
Атом гелия содержит два электрона. Оба могут находиться на 1s-орбитали, если они имеют противоположные спины. Другое изменение диаграммы энергетических уровней для атома гелия (рис. 4.14) по сравнению с диаграммой для атома водорода состоит в том, что в результате межэлектронного отталкивания в атоме с двумя электронами 2s-орбиталь имеет более низкую энергию, чем три 2p-орбитали, хотя последние все еще являются вырожденными.



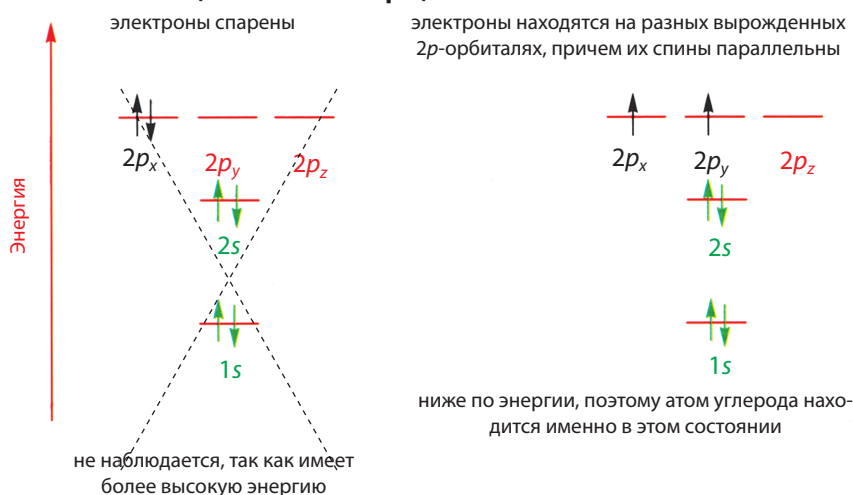
**Рис. 4.14.** Диаграмма энергетических уровней для атома гелия (атомный номер 2).

Атом лития имеет на один электрон больше, чем гелий, но 1s-орбиталь атома лития уже заполнена. Поэтому третий электрон должен оказаться на следующей по энергии орбитали, а именно 2s. В этой трехэлектронной системе, как и для двухэлектронного атома гелия, три 2p-орбитали обладают более высокой энергией, чем 2s-орбиталь. Атом бора имеет пять электронов (рис. 4.15). У этого атома 2s-орбиталь будет заполнена, поэтому мы должны поместить последний электрон на 2p-орбиталь. При этом неважно, на какую именно из трех 2p-орбиталей, поскольку все они вырождены.

Атом углерода содержит на один электрон больше, чем бор, но теперь появляется новая проблема: на какую орбиталь должен попасть шестой электрон? Он может находиться на той же p-орбитали, где уже был один электрон, но с противоположным спином, а может оказаться на одной из двух других вырожденных p-орбиталей. Реализуется второй вариант. Это

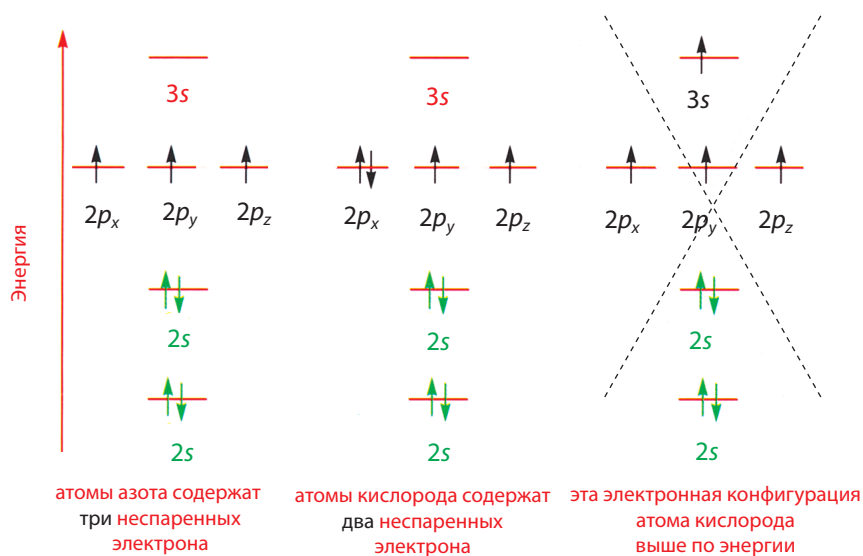


**Рис. 4.15.** Диаграмма энергетических уровней для атома бора (атомный номер 5).



**Рис. 4.16.** Две возможные электронные конфигурации атома углерода.

► Это положение известно как **правило Хунда**. Атом принимает такую электронную конфигурацию, в которой на вырожденных орбиталях содержится наибольшее число неспаренных электронов. Поскольку изолированные атомы встречаются не так уж часто, можно подумать, что это вопрос чисто теоретический. Однако это же правило применимо для распределения электронов по вырожденным орбиталям молекул.



**Рис. 4.17.** Диаграммы энергетических уровней для атомов азота и кислорода.



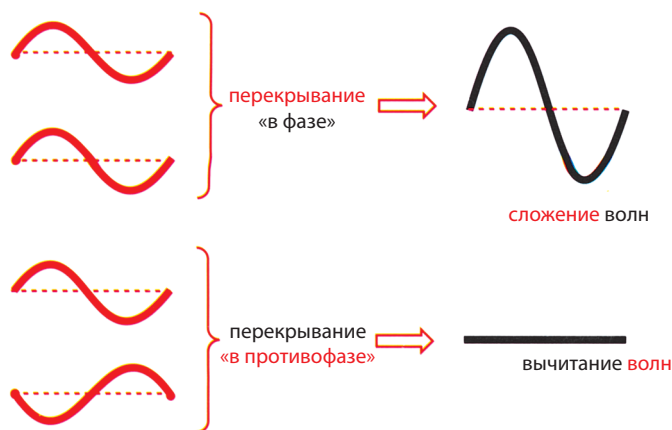
означает, что система обладает более низкой энергией (в результате минимизации электрон-электронного отталкивания), если электроны находятся на разных вырожденных орбиталях, причем спины их должны быть параллельны (т. е. оба будут иметь квантовое число  $m_s$  либо  $+\frac{1}{2}$ , либо  $-\frac{1}{2}$ ) (рис. 4.16). Это положение можно сформулировать иначе: для того чтобы поместить два электрона с противоположными спиновыми квантовыми числами (один электрон с  $m_s +\frac{1}{2}$ , а второй – с  $m_s -\frac{1}{2}$ ) на одну орбиталь, требуется затратить некоторое количество энергии, которую иногда называют **энергией спаривания**.

У атома азота, имеющего на один электрон больше, чем углерод, на каждой  $2p$ -орбитали находится по одному электрону (рис. 4.17). Если мы добавим еще один электрон, он попадет на занятую одним электроном  $2p$ -орбиталь и будет иметь спин, противоположный тому, какой был у уже находившегося на этой орбитали электрона. Новый электрон не станет заселять  $3s$ -орбиталь (орбиталь, ближайшую по энергии к  $2p$ -орбиталям), так как энергия  $3s$ -орбитали намного выше, вследствие чего такая электронная конфигурация энергетически невыгодна по сравнению с электронной конфигурацией, в которой два электрона находятся на одной из  $2p$ -орбиталей.

### Молекулярные орбитали гомоядерных двухатомных молекул

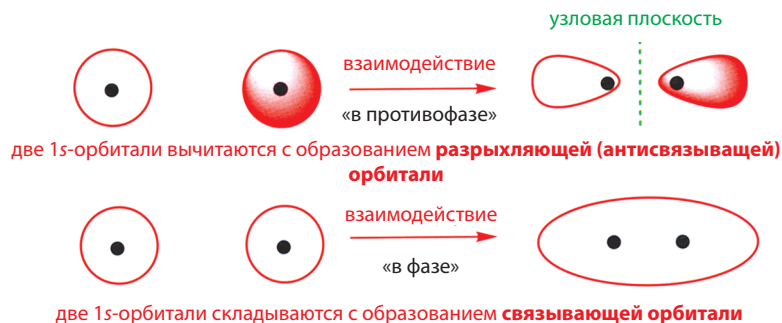
До сих пор мы обсуждали геометрию и энергии только **атомных орбиталей (АО)**. Однако в органической химии необходимо рассматривать орбитали всей молекулы. Один из способов построения **молекулярных орбиталей (МО)** – это сложение атомных орбиталей атомов, образующих эту молекулу. Такой подход называют методом **линейной комбинации атомных орбиталей (ЛКАО)**.

Атомные орбитали являются волновыми функциями, а различные волновые функции могут объединяться вместе аналогично тому, как сложение двух волн дает новую волну. Вы, вероятно, уже знакомы с представлениями о сложении волн. Короче говоря, их можно либо складывать (перекрывание «в фазе») или вычитать (перекрывание «в противофазе») (рис. 4.18).



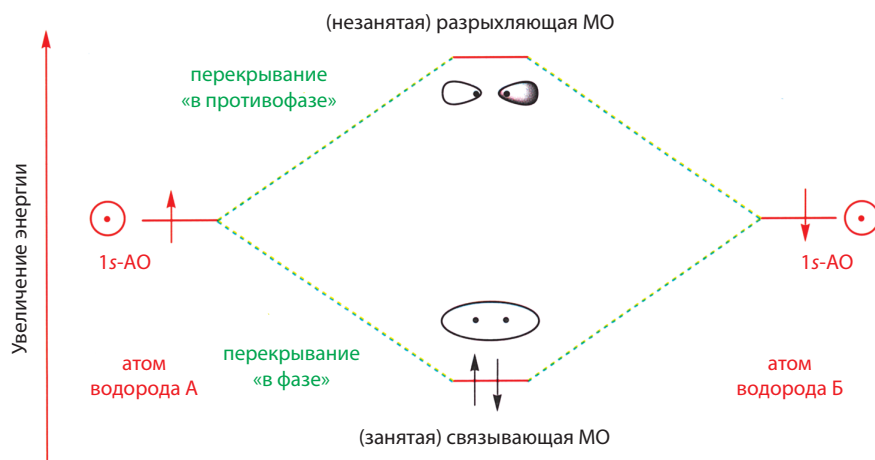
**Рис. 4.18.** Два способа перекрывания простой волны: «в фазе» и «в противофазе».

Атомные орбитали могут перекрываться аналогичным образом: «в фазе» и «в противофазе», т. е. складываться и вычитаться. Возьмем, например, две  $1s$ -орбитали, нарисованные в виде кружков (представляющих сферы) с точками, обозначающими ядра, и заштрихованными для представления фазы (рис. 4.19). Мы можем объединить их «в фазе», т. е. соединить их вместе, или «в противофазе». В последнем случае они погашают друг друга в узловой плоскости, расположенной по центру между двумя ядрами. Две образовавшиеся орбитали принадлежат обоим атомам – это уже молекулярные, а не атомные орбитали. Здесь, как и во всех иных случаях, сверху нарисована орбиталь, имеющая большую энергию.



**Рис. 4.19. Взаимодействие двух  $1s$ -орбиталей.**

Когда две орбитали взаимодействуют «в противофазе», образующаяся молекулярная орбиталь имеет узловую плоскость между двумя ядрами. Это означает, что если мы поместим электроны на эту орбиталь, то электронная плотность между двумя ядрами будет отсутствовать. Напротив, в случае молекулярной орбитали, образованной комбинацией атомных орбиталей «в фазе», электроны будут находиться между двумя атомами. Два ядра отталкиваются друг от друга, так как оба заряжены положительно. Поэтому наличие электронной плотности между ними удерживает два ядра вместе (связывает их). Таким образом, комбинация атомных орбиталей «в фазе» является **связывающей молекулярной орбиталью**. Как и сами электроны, она может быть распределена между двумя ядрами, что понижает ее энер-



**Рис. 4.20. Молекула водорода получается при взаимодействии двух атомов водорода.**

гию относительно атомной  $1s$ -орбитали. Напротив, электроны на орбитали, образованной комбинацией атомных орбиталей «в противофазе», не вносят вклад в связывание двух ядер между собой; фактически они препятствуют такому связыванию. Когда эта орбиталь заселена, электроны могут занимать любое положение, *но не между* двумя ядрами. Это означает, что два ядра еще сильнее будут отталкиваться друг от друга. Именно поэтому образованная при таком перекрывании орбиталь называется **разрыхляющей (антисвязывающей) молекулярной орбиталью**. Эта орбиталь имеет более высокую энергию, чем атомная  $1s$ -орбиталь.

Комбинация атомных  $1s$ -орбиталей приводит к двум новым молекулярным орбиталям, как это показано на диаграмме энергетических уровней (рис. 4.20). Если на каждой  $1s$ -орбитали находилось по одному электрону, два атома водорода соединяются, образуя молекулу водорода.

При анализе этой диаграммы необходимо подчеркнуть несколько важных моментов.

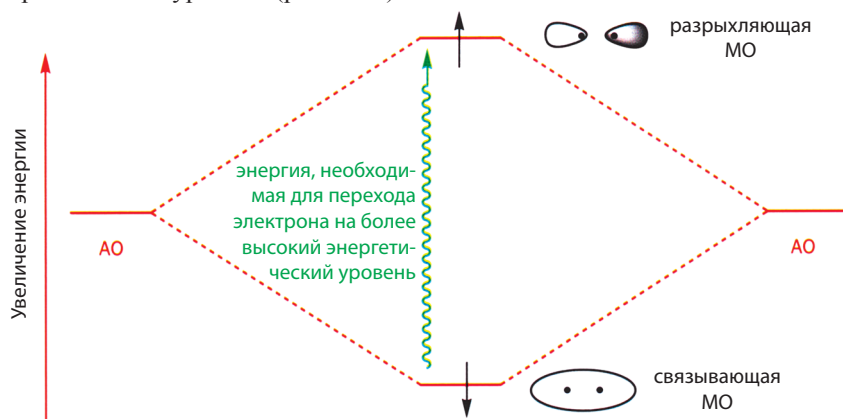
- Взаимодействие *двух* атомных орбиталей (АО) приводит к образованию *двух* молекулярных орбиталей (МО).
- Используя метод ЛКАО, мы складываем (взаимодействие «в фазе») две АО с образованием связывающей орбитали и вычитаем их (взаимодействие «в противофазе») с образованием разрыхляющей орбитали.
- Поскольку взаимодействуют две одинаковые атомные орбитали, каждая АО вносит равный вклад в МО.
- Связывающая МО *ниже* по энергии, чем АО.
- Разрыхляющая МО *выше* по энергии, чем АО.
- Каждый атом водорода изначально имел один электрон. Спин этих электронов не имеет значения.
- Два электрона заполняют МО, имеющую самую низкую энергию. Это связывающая МО.
- Как и на АО, на каждой МО может находиться максимум два электрона, причем только в том случае, если эти электроны имеют противоположные спины.
- Два электрона между двумя ядрами на связывающей МО удерживают два атома молекулы вместе – они образуют химическую связь.
- Так как эти два электрона имеют более низкую энергию, находясь на связывающей МО, чем на АО, при взаимодействии двух атомов энергия выделяется.
- Или, иначе говоря, чтобы снова разделить два атома и разорвать связь, необходимо затратить соответствующее количество энергии.

Начиная с этого момента, мы всегда будем располагать молекулярные орбитали по их энергии: на энергетической диаграмме орбиталей МО с самыми большими энергиями находятся наверху (обычно это разрыхляющие МО), а с самыми низкими энергиями – внизу (обычно связывающие МО, включая самую стабильную МО).

При рассмотрении электронных конфигураций атомов мы просто заполняли атомные орбитали, начиная с низшей по энергии. В случае молекул мы делаем то же самое: заполняем молекулярные орбитали имеющимися электронами, начиная с низшей по энергии и помня при этом, что на каждой орбитали может быть не более двух электронов, причем с противоположными спинами.

### Разрывающиеся связи

Если атом имеет достаточный запас энергии, электрон может перейти на более высокий энергетический уровень, откуда он может вернуться назад в основное состояние с выделением энергии. Что происходит в том случае, когда электрон в молекуле водорода переходит с уровня, имеющего самую низкую энергию (связывающая МО), на следующий уровень (на разрыхляющую МО)? При ответе на этот вопрос нам снова поможет диаграмма энергетических уровней (рис. 4.21).



**Рис. 4.21.** Для перехода электрона со связывающей МО на разрыхляющую МО необходима энергия извне.

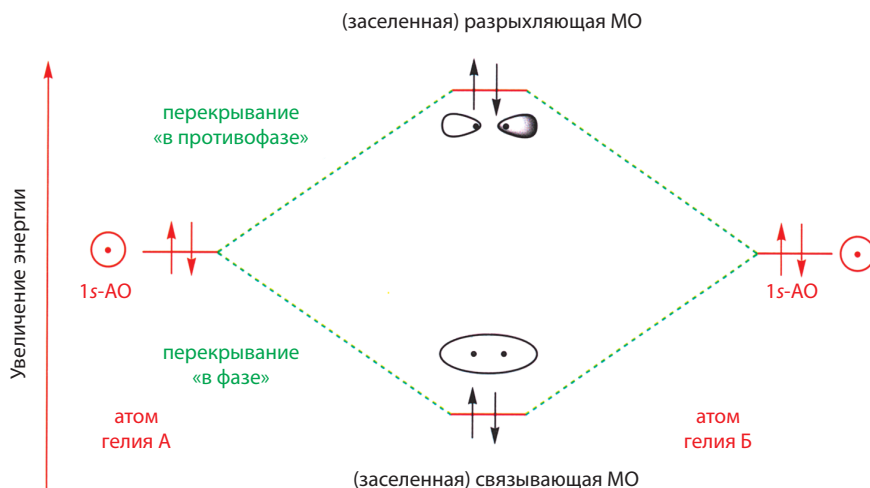
В результате такого перехода электрон, оказавшийся на разрыхляющей орбитали, компенсирует связывание атомов, обеспечиваемое электроном, находящимся на связывающей орбитали. В результате общее связывание, удерживающее два атома вместе, в такой системе отсутствует, поэтому она может распасться на два отдельных атома, имеющих по одному электрону на  $1s$ -АО. Другими словами, переход электрона со связывающей МО на разрыхляющую МО разрывает химическую связь. Для молекулы водорода осуществить такой переход достаточно трудно, но он легко может быть осуществлен, скажем, для молекулы брома. Именно поэтому при облучении молекулы  $\text{Br}_2$  происходит ее разрыв на два атома брома.

■ Этот подход будет развит в гл. 5 и 6, где мы рассмотрим механизмы органических реакций, включающие стадии разрыва связи.

### Связывание в молекулы атомов других элементов: гелий

Атомы водорода в молекуле удерживаются вместе одинарной химической связью: эту одинарную связь образует пара электронов, находящаяся на связывающей орбитали. Будет ли диаграмма энергетических уровней МО в случае  $\text{He}_2$  (рис. 4.20) качественно такой же, как для  $\text{H}_2$ ? Каждый атом гелия содержит два электрона ( $1s^2$ ), поэтому в данном случае будут заселены как связывающая, так и разрыхляющая МО. Любое связывание за счет электронов, заселяющих связывающую орбиталь, будет нивелироваться электронами, находящимися на разрыхляющей орбитали.

В этом случае суммарное связывание отсутствует, два атома гелия не удерживаются вместе, и молекула  $\text{He}_2$  не существует. Только в том случае, когда число электронов на связывающих МО больше, чем число электронов на разрыхляющих МО, наблюдается связывание между двумя атомами. Фактически, мы определяем число связей между двумя атомами как **порядок связи** (число электронов, деленное на два, так как *одну* химическую связь образуют *два* электрона).



**Рис. 4.22.** Гипотетическая молекула, получающаяся при комбинации двух атомов гелия

$$\text{порядок связи} = \frac{(\text{число электронов на связывающих МО}) - (\text{число электронов на разрыхляющих МО})}{2}$$

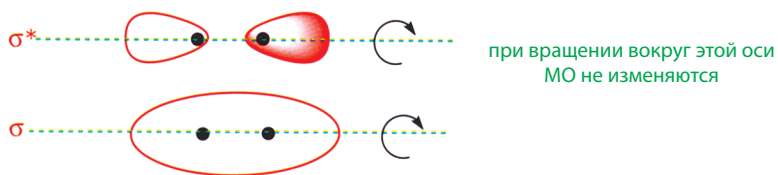
Следовательно, порядки связи для молекул  $\text{H}_2$  и  $\text{He}_2$  следующие:

$$\text{порядок связи } (\text{H}_2) = \frac{2-0}{2} = 1, \text{ т. е. одинарная связь;}$$

$$\text{порядок связи } (\text{He}_2) = \frac{2-2}{2} = 0, \text{ т. е. связывание отсутствует.}$$

### Образование связей с использованием $2s$ - и $2p$ -атомных орбиталей

До сих пор мы рассматривали образование молекулярных орбиталей простых молекул в результате перекрывания атомных  $1s$ -орбиталей. Но в атомах имеется ряд более высоких энергетических уровней. То же самое можно сказать и о молекулах. Другие атомные орбитали также могут перекрываться с образованием новых молекулярных орбиталей, причем  $2s$ - и  $2p$ -орбитали представляют наибольший интерес для органической химии. Взаимодействие  $2s$ -АО происходит полностью аналогично перекрыванию  $1s$ -АО и приводит к образованию связывающих и разрыхляющих молекулярных орбиталей. В случае  $p$ -орбиталей, однако, существует большее число возможностей взаимодействия.



■ Разрыхляющие орбитали обозначают как  $a^*$ , например  $\sigma^*$  или  $\pi^*$

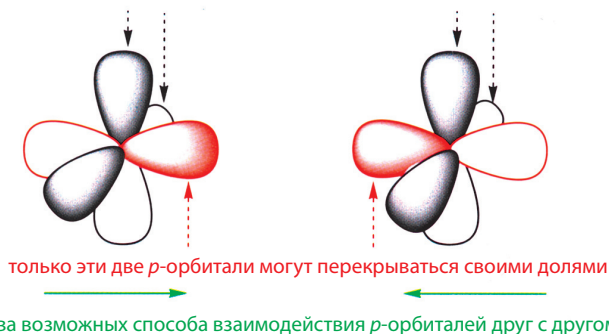
обе МО симметричны относительно оси, соединяющей два ядра

Прежде чем обсуждать разные типы МО, необходимо их пометить для того, чтобы последующее обсуждение было более удобным. При перекрывании  $s$ -орбиталей получающиеся МО, как связывающие, так и разрыхляющие, симметричны относительно оси, соединяющей два ядра.

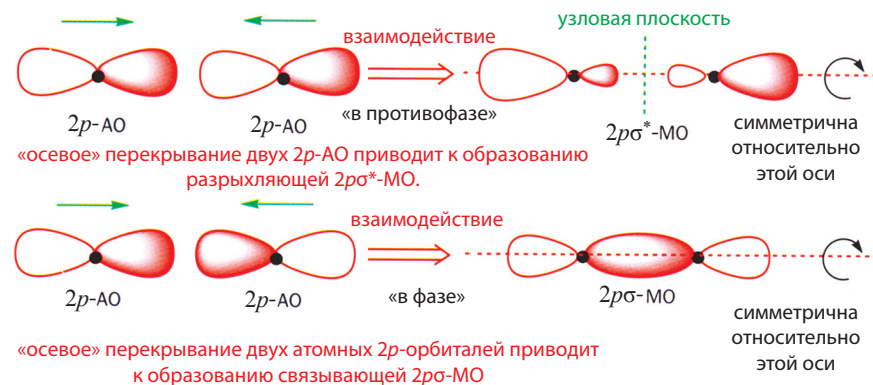
Если орбитали перекрываются вдоль межъядерной оси с образованием цилиндрически симметричных МО, то говорят, что получающиеся орбитали имеют **сигма ( $\sigma$ )-симметрию**. Следовательно, такую связывающую МО называют **сигма-орбиталью**, а электроны, заселяющие эту орбиталь, образуют **сигма-связь**. В молекуле водорода два атома водорода соединены  $\sigma$ -связью.

Какие МО образуются при взаимодействии двух  $p$ -орбиталей? Каждый атом имеет три взаимно перпендикулярные  $p$ -орбитали. Когда два атома начинают взаимодействовать друг с другом, эти орбитали могут перекрываться двумя способами:  $p$ -орбиталь одного атома может перекрываться с орбиталью другого атома основной частью своей доли (вдоль межъядерной оси, поэтому мы будем называть такое перекрывание «осевым перекрыванием»). Две другие  $p$ -орбитали каждого атома при этом будут перекрываться, располагаясь перпендикулярно к межъядерной оси («боковое перекрывание»).

эти две пары  $p$ -орбиталей должны взаимодействовать за счет бокового перекрывания



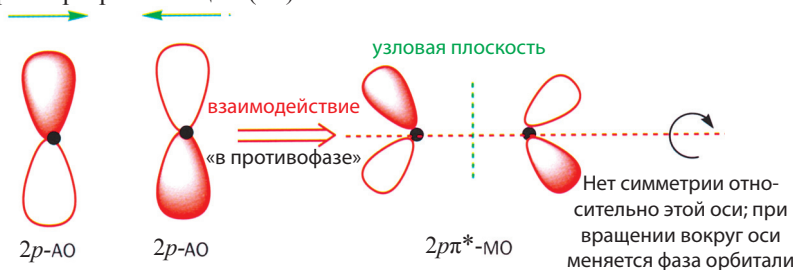
«Осевое» перекрывание («в фазе» или «в противофазе») приводит к образованию двух МО, которые имеют цилиндрическую симметрию относительно межъядерной оси; другими словами, такая комбинация имеет  $\sigma$ -симметрию. Две молекулярные орбитали, получающиеся при осевом перекрывании двух  $2p$ -орбиталей, обозначают как  $2p\sigma$ - и  $2p\sigma^*$ -МО.



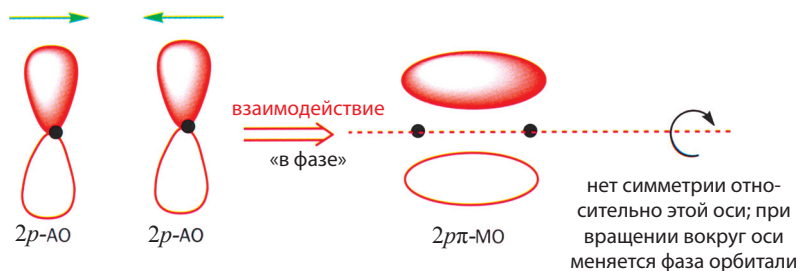
«Боковое» перекрывание двух атомных  $p$ -орбиталей образует МО, которая асимметрична относительно межъядерной оси. При вращении орбитали вокруг этой оси происходит изменение фазы орбитали. Про такую орбиталь говорят, что она имеет  **$\pi$ -симметрию**, т. е. образуется  **$\pi$ -орбиталь**, а электроны, находящиеся на этой орбитали, образуют  **$\pi$ -связь**. Подобным обра-



зом можно объединить две взаимно перпендикулярные пары  $p$ -орбиталей, поэтому возможно существование пары вырожденных связывающих ( $\pi$ ) МО и пары вырожденных взаимно перпендикулярных разрыхляющих ( $\pi^*$ ) МО.



«Боковое» перекрывание двух  $2p$ -АО приводит к образованию разрыхляющей  $2p\pi^*$ -МО.

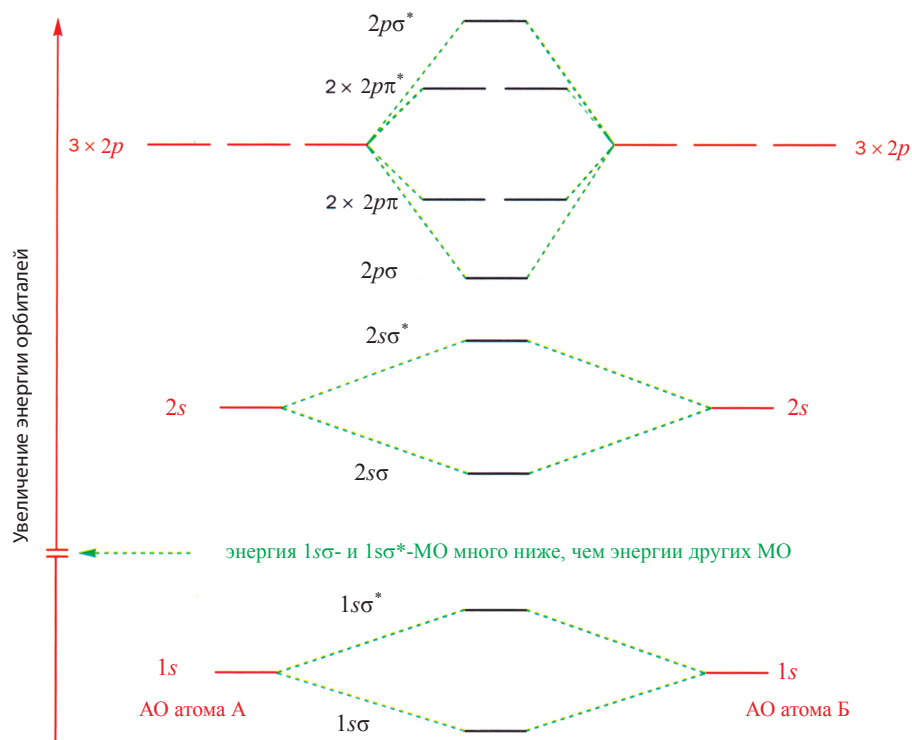


«Боковое» перекрывание двух  $2p$ -АО приводит к образованию связывающей  $2p\pi$ -МО.

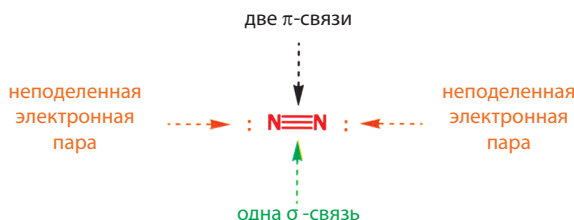
Два типа молекулярных орбиталей, образующихся при перекрывании  $p$ -орбиталей, имеют разную энергию. Когда происходит «осевое» взаимодействие, наблюдается более эффективное перекрывание АО, чем в случае «бокового» взаимодействия. В результате  $p\sigma$ -орбиталь ниже по энергии, чем  $p\pi$ -орбиталь. На диаграмме энергетических уровней (рис. 4.23) показано, как разные комбинации  $1s$ -,  $2s$ - и  $2p$ -орбиталей приводят к образованию различных молекулярных орбиталей.

Теперь рассмотрим простую двухатомную молекулу – молекулу азота. Молекула азота состоит из двух атомов, каждый из которых имеет по семь электронов. Мы не будем учитывать  $1s$ -электроны, поскольку их энергия много ниже, чем энергия электронов  $2s$ - и  $2p$ -АО, и они не меняют картины связывания, так как антисвязывающий эффект электронов  $1s\sigma^*$ -орбитали полностью компенсирует связывание, обеспечиваемое электронами  $1s\sigma$ -МО. Электроны, расположенные на  $1s$ -АО и  $1s$ -МО называют внутренними электронами. Далее при обсуждении связывания мы будем рассматривать только электроны, находящиеся на внешних электронных оболочках (в данном случае  $2s$ - и  $2p$ -электроны). Это означает, что во взаимодействии принимают участие по пять связывающих электронов от каждого атома азота, т. е. 10 электронов. Следовательно, молекулярные орбитали также должны содержать 10 электронов.

Электроны, находящиеся на  $\sigma$ - и  $\sigma^*$ -МО, образованных из  $2s$ -МО, также компенсируют связывающие/антисвязывающие свойства друг друга. Эти электроны расположены на атомах азота, по два на каждом, и образуют **неподеленные электронные пары** – несвязывающие пары электронов, которые не принимают участия в связывании двух атомов. Таким образом, все связывание осуществляется оставшимися шестью электронами. Два электрона  $p$ -орбиталей образуют  $\sigma$ -связь, а еще две пары  $p$ -электронов – две  $\pi$ -связи. Иначе говоря, молекула азота представляет собой структуру с тройной связью  $N\equiv N$ .



**Рис. 4.23.** Молекулярные орбитали, образующиеся при комбинации атомных орбиталей



## Гетероядерные двухатомные молекулы

До сих пор мы рассматривали только комбинации из двух атомов одного и того же элемента с образованием гомоядерных двухатомных молекул. Что же происходит, когда взаимодействуют два разных атома? Насколько отличаются атомные орбитали разных элементов? Они имеют одни и те же типы орбиталей:  $1s$ ,  $2s$ ,  $2p$  и т. д. Эти орбитали имеют одинаковые пространственные очертания, но отличаются по своей энергии. Например, полное удаление электрона из атомов углерода, кислорода или фтора (т. е. ионизация атомов) требует разного количества энергии. Для атома фтора эта энергия самая большая, для углерода – наименьшая, несмотря на то, что электрон удаляется с одной и той же орбитали,  $2p$ -АО. Энергии  $2p$ -АО должны быть расположены ниже всего в атоме фтора, несколько выше в атоме кислорода и наиболее высоко в атоме углерода (рис. 4.24).

Термины «гомоядерные» и «гетероядерные» относятся к природе атомов в двухатомных молекулах. **Гомоядерные молекулы** состоят из одинаковых атомов ( $H_2$ ,  $N_2$ ,  $O_2$ ,  $F_2$ ), а **гетероядерные** – из двух разных атомов ( $HF$ ,  $CO$ ,  $NO$ ,  $ICl$ ).

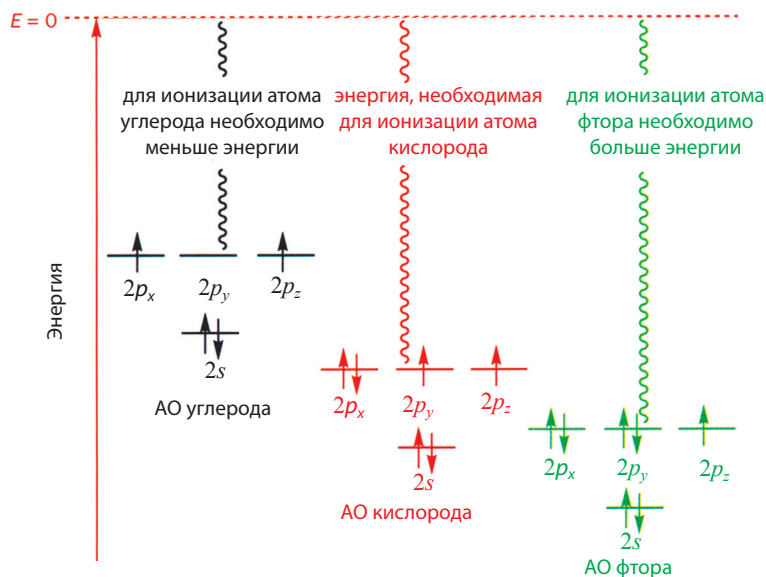


Рис. 4.24. Энергии АО атомов углерода, кислорода и фтора.

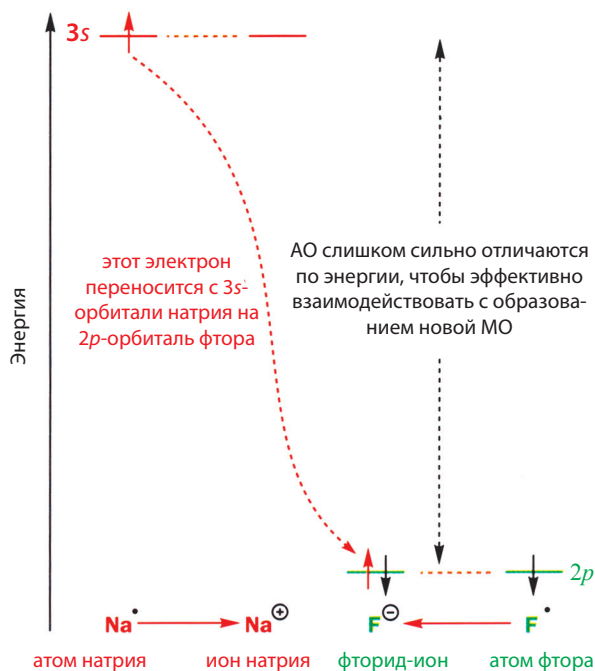


Рис. 4.25. Во фториде натрия оба электрона оказываются на  $2p$ -орбитали фтора.

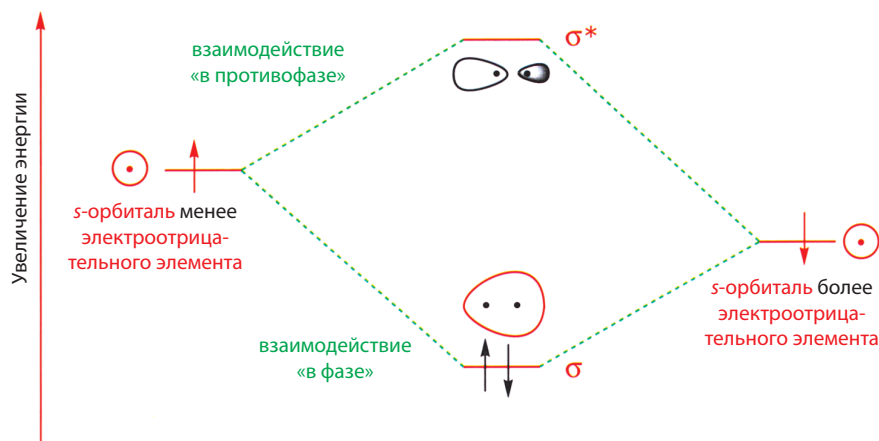
Теперь поговорим об электроотрицательности. Атомы с большей электроотрицательностью сильнее притягивают электроны. Это можно понять при рассмотрении энергий АО. Чем больше электроотрицательность атома, тем ниже по энергии его атомные орбитали, тем сильнее

удерживаются расположенные на них электроны. Это обусловлено увеличением заряда ядра при движении по периодической системе элементов слева направо. Когда мы переходим от Li к C и далее к N, O и F, элементы становятся все более электроотрицательными, а их атомные орбитали имеют все более низкую энергию.

Что происходит, когда соединяются два атома, атомные орбитали которых очень сильно отличаются по энергии (например, Na и F)? В этом случае электрон переходит от натрия к фтору и образуется ионное соединение (соль), фторид натрия  $\text{Na}^+\text{F}^-$  (рис. 4.25).

В этом случае важно отметить, что атомные орбитали слишком сильно различаются по энергии, поэтому они не могут эффективно взаимодействовать с образованием новых молекулярных орбиталей; следовательно, ковалентная связь не образуется. Ионное связывание в NaF обусловлено просто притяжением между двумя ионами с противоположными зарядами. Когда атомные орбитали имеют одинаковую энергию, они взаимодействуют с образованием новых молекулярных орбиталей. При этом энергия одной из образовавшихся МО ниже, чем у обеих исходных АО, а другой – выше. Когда АО очень сильно различаются по энергии, происходит перенос электрона с одной орбитали на другую, и образуется ионная связь. Атомные орбитали взаимодействуют и в том случае, если они *незначительно* различаются по энергии. Рассмотрим эту ситуацию более детально.

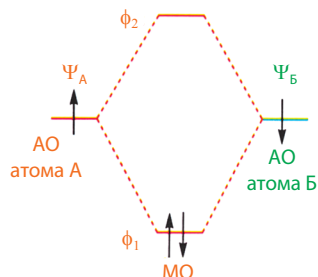
Атомные орбитали, имеющие разную энергию, перекрываются с образованием новых МО, но в этом случае вклады разных атомов различаются. Более электроотрицательные атомы, например O и F, вносят больший вклад в связывающую орбиталь, а менее электроотрицательный атом (из таких элементов нас обычно интересует углерод) вносит больший вклад в разрыхляющую орбиталь. Это применимо как к  $\sigma$ -, так и к  $\pi$ -связям; на рис. 4.26 показан идеализированный случай.



**Рис. 4.26.** Молекулярные орбитали, образованные при взаимодействии атомов с разной электроотрицательностью.

Три различные ситуации, когда две взаимодействующие орбитали различаются по энергии значительно, незначительно или не различаются вовсе, сведены вместе ниже.

#### Атомные орбитали имеют одинаковые энергии



Сильное взаимодействие между АО

Энергия связывающей МО много ниже, чем энергия АО

Энергия разрыхляющей МО много выше, чем энергии АО

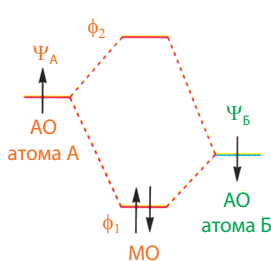
Обе АО вносят равный вклад в обе МО

Электроны на связывающей МО в равной степени принадлежат обоим атомам

Связь между А и Б описывается в рамках классической теории как чисто ковалентная

Связь легче разрывается на два радикала (гомолитический разрыв). Гетеролитический разрыв связи в принципе возможен; при этом могут образоваться либо  $A^+$  и  $B^-$ , либо  $A^-$  и  $B^+$

#### Энергия АО атома Б несколько ниже, чем энергия АО атома А



Не столь сильное взаимодействие между АО

Энергия связывающей МО несколько ниже, чем энергия АО атома Б

Разрыхляющая МО расположена несколько выше, чем АО атома А

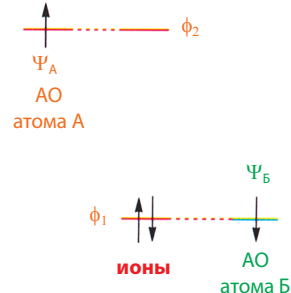
АО атома Б вносит больший вклад в связывающую МО, чем АО атома А

Электроны на связывающей МО принадлежат обоим атомам, но связаны с атомом Б в большей степени, чем с атомом А

Связь между А и Б ковалентная, но также между атомами имеется некоторое электростатическое притяжение

Связь легче разрывается на два иона  $A^+$  и  $B^-$ , хотя возможно также образование двух радикалов.

#### Энергия АО атома Б намного ниже, чем энергия АО атома А



Энергии двух АО различаются слишком сильно, что препятствует их эффективному взаимодействию

Занятая орбиталь аниона имеет ту же энергию, что и АО атома Б

Свободная орбиталь катиона имеет ту же энергию, что и АО атома А

Только одна АО вносит вклад в каждую МО

Электроны на занятой орбитали локализованы только на атоме Б

Связь между А и Б в рамках классической теории описывается как чисто ионная

Соединение существует в виде пары ионов  $A^+$  и  $B^-$

Термины «гомолитический» и «гетеролитический» относятся к судьбе электронов при разрыве связи. При **гомолитическом разрыве** связи на каждом атоме остается по одному электрону. При **гетеролитическом разрыве** оба электрона остаются у одного атома. Так,  $I_2$  легко образует два атома иода при гомолитическом разрыве ( $I_2 \rightarrow 2I^\cdot$ ), в то время как HI преимущественно претерпевает гетеролитический разрыв ( $HI \rightarrow H^+ + I^-$ ). Точка в  $I^\cdot$  означает один неспаренный электрон.

В качестве примеров взаимодействия атомных орбиталей с равной и неравной энергией рассмотрим  $\pi$ -связи, получающиеся при взаимодействии двух атомов углерода или атома углерода с атомом кислорода (рис. 4.27). При образовании  $\pi$ -связи C–C обе  $p$ -орбитали имеют одну и ту же энергию, поэтому образуется симметричная  $\pi$ -связь. Когда связывающая МО ( $\pi$ -орбиталь) занята, электроны распределяются поровну между обоими атомами углерода. Сравним это с  $\pi$ -связью, образующейся при взаимодействии  $p$ -АО кислорода с  $p$ -АО углерода.

Связывающая МО ( $\pi$ -орбиталь) образуется с большим вкладом от  $p$ -орбитали атома кислорода по сравнению с вкладом  $p$ -орбитали атома углерода. Если эта МО заселена электронами, то большая электронная плотность будет локализована вблизи атома кислорода, а не атома углерода. В результате  $\pi$ -связь C–O остается ковалентной, но для нее также имеется некоторый вклад электростатического взаимодействия. Этот электростатический вклад делает двойную связь C=O намного прочнее, чем двойная связь C=C. Энергия связи C=O равна 725–760 кДж/моль, а энергия связи C=C – 600–625 кДж/моль (сравните с энергиями одинарных связей C–O и C–C,

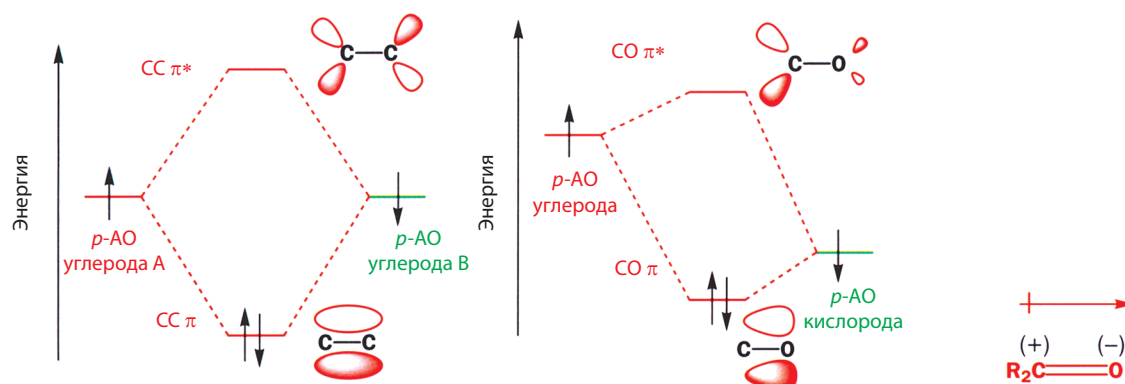
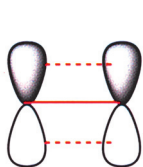


Рис. 4.27

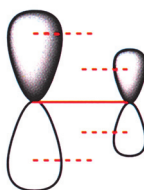
равными соответственно 350–380 и 340–350 кДж/моль). Поскольку электроны на занятой  $\pi$ -МО больше связаны с атомом кислорода, чем с атомом углерода, такая связь легче разрывается гетеролитически (оба электрона полностью сдвигаются к атому кислорода), чем гомолитически (и на кислороде, и на углероде остается по одному электрону). Именно с этого типа реакций в гл. 5 и 6 мы начнем изучение химических реакций.

### Другие факторы, влияющие на эффективность орбитального взаимодействия

Для эффективного взаимодействия орбиталей условие близости их энергий является необходимым, но не достаточным. Важно также и то, как именно перекрываются орбитали. Мы уже обсудили, что  $p$ -орбитали лучше перекрываются при «осевом» взаимодействии с образованием  $\sigma$ -связи, чем при «боковом» взаимодействии, когда образуются  $\pi$ -связи. Другим важным фактором является размер атомных орбиталей. Для лучшего перекрывания орбитали должны быть одного размера:  $2p$ -орбиталь перекрывается с другой  $2p$ -орбиталью заметно эффективнее, чем с  $3p$ - или  $4p$ -орбиталью.



эффективное перекрывание  $p$ -орбиталей  
одного размера (одно и то же главное  
квантовое число  $n$ )

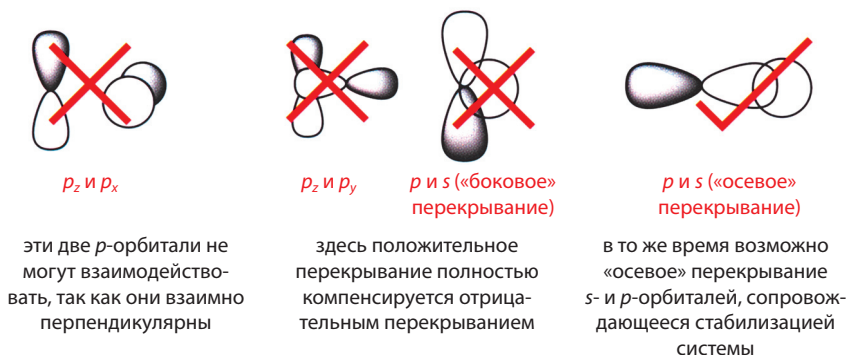


неэффективное перекрывание  $p$ -орби-  
талей разного размера (разные главные  
квантовые числа  $n$ )

Еще одним важным фактором является симметрия орбитали. Для эффективного взаимодействия две атомные орбитали должны иметь соответствующую симметрию. Так,  $2p_x$ -орбиталь не может взаимодействовать с  $2p_y$ - и  $2p_z$ -орбиталями, так как они взаимно перпендикулярны (**ортогональны**). Из приведенной далее схемы видно, что в одном случае две  $p$ -орбитали в принципе не перекрываются; а в другом перекрывание «в фазе» полностью компенсируется соответствующим перекрыванием «в противофазе». Аналогично,  $s$ -орбиталь может взаимодействовать с  $p$ -орбиталью только при «осевом» перекрывании. «Боковое» же перекрывание приводит

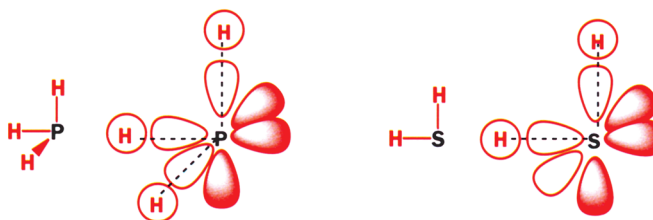


к равной степени связывающего и разрыхляющего взаимодействия, поэтому суммарного выигрыша в энергии при таком перекрывании не наблюдается.



### Молекулярные орбитали молекул, содержащих более двух атомов

Теперь рассмотрим, как могут одновременно взаимодействовать три атома и более. Для некоторых молекул, таких как  $\text{H}_2\text{S}$  или  $\text{PH}_3$ , в которых все валентные углы равны  $90^\circ$ , связывание вполне ясно и однозначно:  $p$ -орбитали центрального атома (расположенные под углом  $90^\circ$  друг к другу) просто перекрываются с  $1s$ -орбиталями атомов водорода.



углы  $90^\circ$  в молекулах  $\text{PH}_3$  и  $\text{H}_2\text{S}$  – результат простого перекрывания  $1s$ -АО атомов водорода с  $p$ -АО фосфора или серы

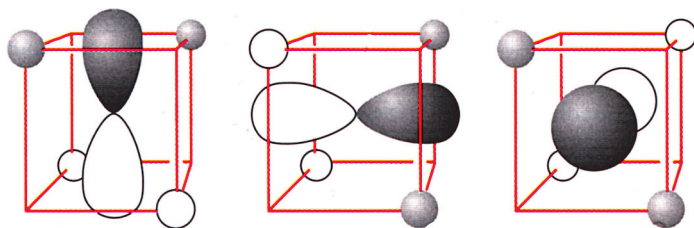
Но как тогда объяснить валентные углы в молекулах воды ( $104^\circ$ ) и аммиака ( $107^\circ$ ), ведь  $2p$ -АО кислорода и азота также расположены под углом  $90^\circ$ ? Такая проблема встречается для всех ковалентных соединений элементов второго периода периодической системы элементов от Li до Ne. Углы между связями в молекулах воды ( $\text{H}_2\text{O}$ ) и аммиака ( $\text{NH}_3$ ) примерно тетраэдрические, а в метане точно тетраэдрические, но как взаимодействие атомных орбиталей позволяет объяснить экспериментально наблюдаемую геометрию? Атом углерода имеет электроны только на первой и второй электронной оболочке, причем  $1s$ -орбиталь имеет слишком низкую энергию, чтобы вносить вклад в молекулярные орбитали. Поэтому важный вклад вносят только  $2s$ - и  $2p$ -орбитали. Проблема заключается в том, что  $2p$ -орбитали расположены под прямым углом друг к другу, в то время как углы между связями в метане вовсе не равны  $90^\circ$ . (Поэтому не рисуйте их под таким углом! Вспомните, что говорилось на эту тему в гл. 2.) Теперь рассмотрим подробнее взаимное расположение атомов в метане, и постараемся понять, каким образом взаимодействие атомных орбиталей позволяет получить соответствующие молекулярные орбитали.

Метан имеет тетраэдрическую конфигурацию, для которой длина каждой связи C–H равна 109 пм и все связи расположены под углом  $109,5^\circ$  друг

к другу. Чтобы облегчить рассмотрение, нарисуем молекулу метана, помещенную в куб. Сделать это довольно просто, поскольку атомы, помещенные в противоположные углы куба, образуют правильный тетраэдр.

Теперь рассмотрим, как  $2s$ - и  $2p$ -АО углерода могут взаимодействовать с четырьмя  $1s$ -АО водорода.  $2s$ -Орбиталь атома углерода может перекрываться со всеми четырьмя  $1s$ -орбиталями атомов водорода одновременно, если все они имеют одну и ту же фазу. В случаях, подобных этому, удобнее использовать диаграмму АО, чтобы увидеть, на что будут похожи МО.

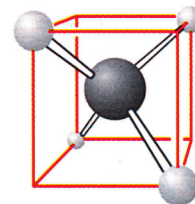
Каждая  $2p$ -орбиталь направлена к противоположным граням куба. И снова  $1s$ -орбитали всех четырех атомов водорода могут взаимодействовать с каждой  $p$ -орбиталью, но в этом случае АО атомов водорода, расположенных на противоположных гранях куба, должны иметь противоположные фазы.



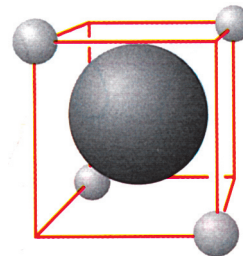
$1s$ -АО водорода могут перекрываться с тремя  $2p$ -орбиталями

Мы не нарисовали эти три молекулярные орбитали, но из диаграммы АО можно понять, как они выглядят. Эти орбитали вырождены (т. е. они имеют одинаковую энергию), и каждая орбиталь имеет одну узловую плоскость (ее легче всего увидеть на втором рисунке, где узловая плоскость проходит через середину куба и отделяет заштрихованные орбитали справа от незаштрихованных орбиталей слева). Здесь показано только связывающее перекрывание между АО, но конечно на каждое связывающее взаимодействие имеется соответствующее антисвязывающее взаимодействие, что означает, что всего данная система включает восемь МО, что вполне логично, так как до взаимодействия было восемь АО.

Химики-органики обычно могут в лучшем случае понять эту «правильную» картину МО метана, но химики-теоретики могут сконструировать правильные МО для молекул, гораздо более сложных, чем метан. Имеются экспериментальные доказательства корректности использования таких диаграмм. Кроме того, было показано, что все четыре связи С–Н в метане совершенно одинаковы. В то же время МО метана не являются одинаковыми. В этом нет никакого противоречия! Согласно методу молекулярных орбиталей, в данном случае имеются одна МО одного типа и три МО другого типа, но в каждой из них электроны распределены по всем пяти атомам. Ни один из атомов водорода не имеет больше или меньше электронов, чем любой другой атом водорода – все они эквивалентны. Экспериментальные методы, которые позволяют определить структуру метана, ничего не говорят нам о локализации связей. Они указывают лишь на локализацию атомов в пространстве, а это мы нарисовали связи, соединяющие атомы вместе. Определенно можно сказать, что атомы образуют правильный тетраэдр, но где именно локализованы электроны – это совсем иная, более сложная проблема. Классический рисунок, изображающий два атома, соединенные вместе парой электронов, вообще говоря, является некорректным. Пять атомов в метане действительно удерживаются вместе 8 электронами. Однако электроны эти находятся на молекулярных орбиталях. Причем пара электронов каждой молекулярной



молекула метана, помещенная  
внутри куба



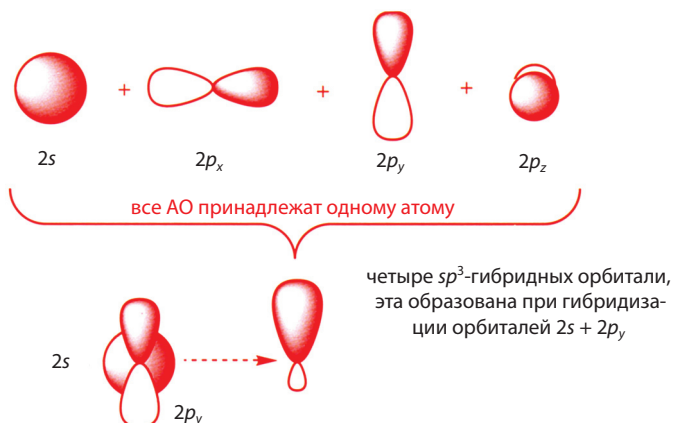
$2s$ -АО углерода может одновременно перекрываться со всеми  $1s$ -АО четырех атомов водорода

орбитали некоторым образом распределена по всем пяти атомам метана. Тем не менее в дальнейшем мы будем использовать классическое представление при обсуждении механизмов реакций. Метан содержит только один атом углерода. Представьте себе, сколь же сложна будет истинная картина для соединений большего размера, которые могут содержать сотни атомов углерода! К счастью, существует другой, более простой метод, который можно использовать для описания связывания атомов и который сохраняет все основные положения, выдвигаемые этой теорией.

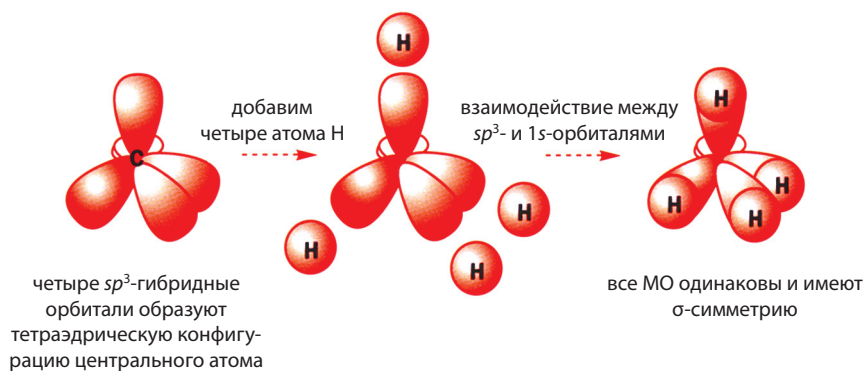
### Гибридизация атомных орбиталей

При изучении большинства вопросов органической химии самым простым и часто используемым методом анализа свойств молекул является предположение, что молекулы состоят из атомов, которые удерживаются вместе связями, образованными парой электронов. При рассмотрении МО метана мы использовали комбинации одной  $2s$ - и трех  $2p$ -орбиталей атома углерода с  $1s$ -орбиталями атома водорода, причем каждая орбиталь в равной степени взаимодействовала с орбиталями всех атомов водорода. Это же связывание можно рассмотреть и иным способом: вначале построить комбинацию  $2s$ - и  $2p$ -орбиталей атома углерода с образованием четырех новых орбиталей. Полученные четыре орбитали будут на одну четверть образованы  $2s$ -орбиталью и на три четверти  $2p$ -орбиталями. Новые орбитали называют  $sp^3$ -гибридными орбиталями. Это название показывает, в каких пропорциях эти орбитали включают исходные АО. Такое смешивание орбиталей называют **гибридизацией**.

При смешивании четырех атомных орбиталей одного атома образуется такое же количество гибридных орбиталей. Каждая из них имеет на одну четверть  $s$ -характер и на три четверти  $p$ -характер. Такая  $sp^3$ -орбиталь имеет узловую плоскость, проходящую через ядро (аналогично тому, что мы видели при рассмотрении  $p$ -орбитали), но одна ее доля заметно больше, чем вторая, благодаря дополнительному вкладу  $2s$ -орбитали, которая складывается с одной долей  $p$ -орбитали, но вычитается из другой.

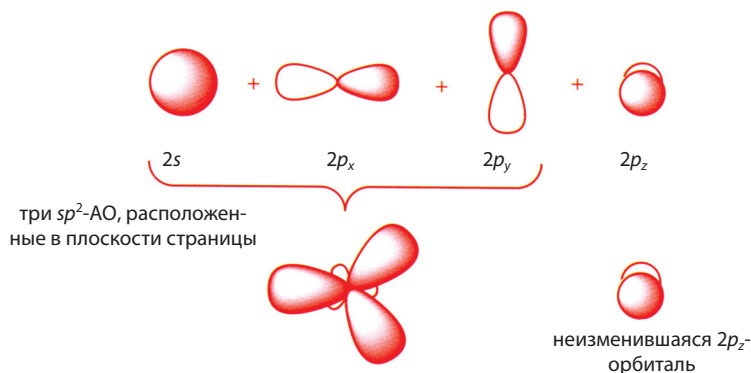
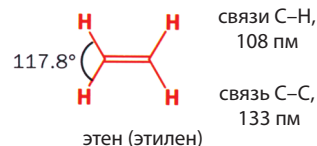


Полученные четыре  $sp^3$ -орбитали атома углерода направлены к вершинам тетраэдра, и метан может быть образован в результате перекрывания большей доли каждой  $sp^3$ -орбитали с  $1s$ -орбиталью атома водорода. Каждое такое перекрывание образует МО ( $2sp^3 + 1s$ ), и на каждую из них мы можем поместить два электрона, что ведет к образованию  $\sigma$ -связи С–Н. Конечно, в каждом случае будут образовываться и разрыхляющие МО,  $\sigma^*$  ( $2sp^3 - 1s$ ), но они будут незанятыми.

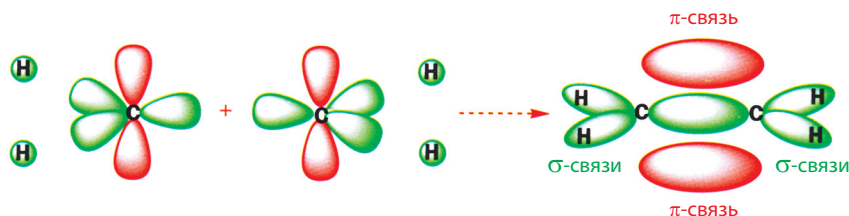


Большим преимуществом данного метода является то, что его можно использовать для быстрого построения структур очень больших молекул и он не требует представления о том, как именно молекулы образуются из изолированных атомов. Используя этот подход, легко можно составить структуру этена (этилена), являющегося простейшим представителем семейства алкенов. Этен – плоская молекула с валентными углами  $\sim 120^\circ$ . Наш подход заключается в гибридизации всех орбиталей, необходимых для образования связей С–Н и С–С углеводородного скелета, с последующим анализом того, какие орбитали остались после этой операции гибридизации. В данном случае каждый углеродный атом образует три связи (одну связь С–С и две связи С–Н).

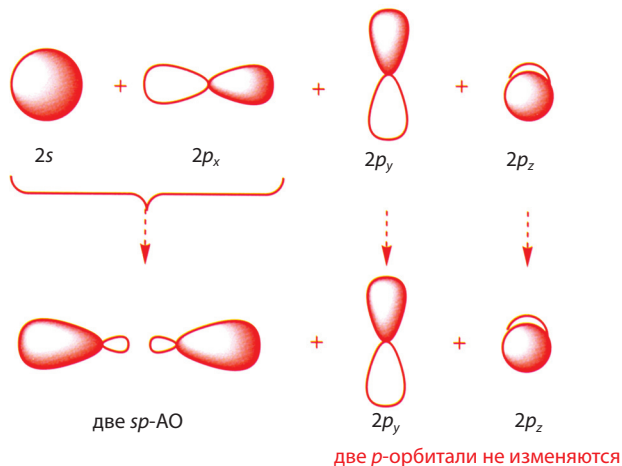
Следовательно, для построения этих трех связей необходимо объединить  $2s$ -орбиталь каждого атома углерода с двумя  $p$ -орбиталями этого атома. Мы можем гибридизовать орбитали  $2s$ ,  $2p_x$  и  $2p_y$  (т. е. все АО, лежащие в плоскости) для образования трех одинаковых  $sp^2$ -гибридных атомных орбиталей, оставляя  $2p_z$ -орбиталь неизменной. Эти  $sp^2$ -гибридные орбитали будут иметь на одну треть  $s$ -характер и только на две трети  $p$ -характер.



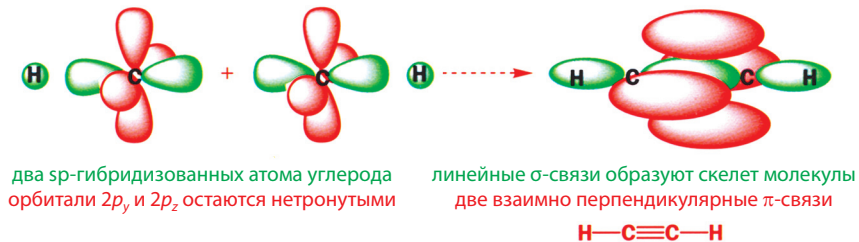
Три  $sp^2$ -гибридные атомные орбитали на каждом атоме углерода могут перекрываться с тремя другими орбиталями (двумя  $1s$ -АО водорода и одной  $sp^2$ -АО другого атома углерода), образуя три  $\sigma$ -МО. В результате остаются две  $2p_z$ -орбитали, по одной на каждом атоме углерода, которые взаимодействуют с образованием  $\pi$ -МО. Скелет молекулы содержит пять  $\sigma$ -связей (одна связь С–С и четыре С–Н), расположенные в плоскости страницы, и центральную  $\pi$ -связь, образованную двумя  $2p_z$ -орбиталями, электронная плотность на которых локализована выше и ниже плоскости листа.



Этин (ацетилен) содержит тройную связь  $\text{C}\equiv\text{C}$ . Каждый атом углерода в этом соединении образует связи только с двумя другими атомами, в результате чего получается линейный углеводородный скелет молекулы этина. Лишь  $2s$ - и  $2p_x$ -орбитали углерода имеют подходящую симметрию для образования связей только с двумя атомами, так что мы можем гибридизовать их с образованием двух  $sp$ -гибридных орбиталей на каждом атоме углерода, оставляя на каждом атоме углерода  $2p_y$ - и  $2p_z$ -орбитали для образования двух  $\pi$ -МО.  $sp$ -Гибридные орбитали имеют по 50 %  $s$ - и  $p$ -характера и образуют линейный углеродный скелет.

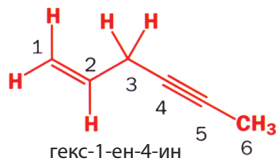


Теперь при взаимодействии гибридных АО и негибридизованных  $p$ -орбиталей мы можем образовать МО молекулы этина. Каждая  $sp$ -гибридная АО перекрывается либо с  $1s$ -АО водорода, либо с  $sp$ -орбиталью другого атома углерода. Две пары  $p$ -орбиталей попарно взаимодействуют, образуя две взаимно перпендикулярные  $\pi$ -МО.



Углеродный скелет образуется из тетраэдрических ( $sp^3$ ), тригонально-планарных ( $sp^2$ ) или линейных  $sp$ -гибридизованных атомов углерода. Всякий раз, когда вы хотите определить геометрию углеродного скелета, нет необходимости осуществлять процесс гибридизации. В реальной жизни молекулы образуются не из составляющих их атомов, а из других молекул, и при этом не так важно, насколько сложна молекула или из чего она образована; она будет иметь легко предсказуемую геометрию. Все, что необходимо

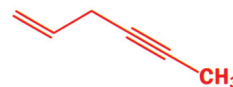
сделать, – это сосчитать, сколько атомов образуют связи с данным атомом углерода. Если таковых два, атом углерода имеет линейную геометрию (т. е.  $sp$ -гибридизован), если три – атом углерода тригонален ( $sp^2$ -гибридизован), а если четыре – такой атом углерода имеет тетраэдрическую геометрию ( $sp^3$ -гибридизован).



В качестве примера рассмотрим гекс-1-ен-4-ин. Этот углеводород имеет два линейных  $sp$ -атома углерода (C-4 и C-5), два тригональных  $sp^2$ -атома углерода (C-1 и C-2), тетраэдрическую  $sp^3$ -CH<sub>2</sub>-группу в центре цепи (C-3) и тетраэдрическую  $sp^3$  метильную группу (C-6) на конце цепи. Нет необходимости рассматривать какие-либо АО, чтобы сделать такой вывод, – достаточно просто сосчитать связи для каждого атома углерода.

На полях эта молекула нарисована так, как ее изображают профессионалы. Глядя на этот рисунок, вы можете определить типы всех четырех связей и типы гибридизации каждого атома углерода. Но даже если рассматривать только двойные и тройные связи, то можно получить правильный ответ без подсчета одинарных связей. Атомы углерода, не имеющие  $\pi$ -связей, имеют тетраэдрическую геометрию ( $sp^3$ -гибридизованы), атомы углерода с одной  $\pi$ -связью – тригональную геометрию ( $sp^2$ -гибридизованы), а атомы углерода с двумя  $\pi$ -связями – линейны ( $sp$ -гибридизованы). Эти идеи очень похожи на положенные в основу подхода МОЭПВО, но с более серьезным логическим обоснованием.

► Обратите внимание, что атомы 3–6 нарисованы на прямой линии. Алкины имеют линейную геометрию, поэтому и рисуйте их именно такими!



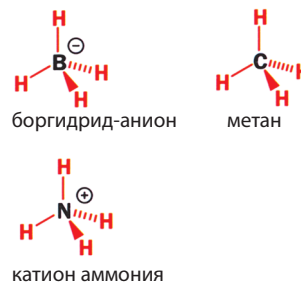
- Все обычные соединения углерода имеют на валентной оболочке ( $n = 2$ ) атома углерода 8 электронов, которые принимают участие в образовании связей. Независимо от того, откуда взялись эти электроны, они заселяют реальные МО  $sp$ -,  $sp^2$ -или  $sp^3$ -гибридизованных атомов.

### Гибридизацию можно осуществить для любого атома

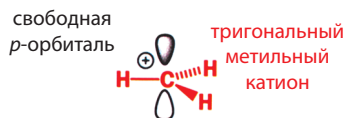
Гибридизация – это свойство АО, а не атома углерода. Поскольку все атомы имеют атомные орбитали, можно провести гибридизацию для любого атома. Тетраэдрическая геометрия атомов вокруг любого центрального атома может быть объяснена тем, что центральный атом имеет  $sp^3$ -гибридизацию. Все три показанные на полях молекулы имеют тетраэдрическую структуру, и в каждом случае можно говорить, что центральный атом  $sp^3$ -гибридизован.

Каждая из этих трех молекул имеет четыре эквивалентные  $\sigma$ -связи от центрального тетраэдрического  $sp^3$ -гибридизованного атома и одинаковое число связывающих электронов независимо от того, что это бор, углерод или азот. Про такие молекулы говорят, что они **изоэлектронны**. Эти три элемента располагаются в периодической системе друг за другом, и каждое ядро содержит на один протон больше, чем предыдущее: бор-5, углерод-6, азот-7. Именно поэтому заряды на атомах в данных изоэлектронных системах будут разные.

Ситуация осложняется, когда те же три элемента имеют по три связи. Так, боран  $BH_3$  содержит только три пары связывающих электронов. Центральный







атом бора соединяется только с тремя другими атомами. Следовательно, мы можем сказать, что он  $sp^2$ -гибридизован и имеет свободную (вакантную)  $p$ -орбиталь.

Каждая из связей В–Н образуется в результате перекрывания  $sp^2$ -орбитали с  $1s$ -орбиталью водорода. Еще одна  $p$ -орбиталь не участвует в связывании и не содержит электронов. Не стоит пытаться использовать альтернативную структуру с тетраэдрическим атомом бора и незанятой  $sp^3$ -орбиталью, так как вам нужно заселить орбитали с низшей энергией для получения наиболее стабильной формы соединения, а  $sp^2$ -орбиталь, имеющая больший  $s$ -характер, ниже по энергии, чем  $sp^3$ -орбиталь. К тому же выводу можно прийти, используя несколько иную формулировку: если мы должны иметь свободную орбиталь, то самой выгодной будет такая ситуация, когда энергия этой орбитали наиболее высока, поскольку эта орбиталь не содержит электронов и ее энергия не может влиять на стабильность соединения.

Боран изоэлектронен метильному катиону  $\text{CH}_3^+$ . Все аргументы, которые мы применили только что к молекуле борана, также применимы и к  $\text{CH}_3^+$ , поскольку центральный атом в нем также  $sp^2$ -гибридизован и имеет вакантную  $p$ -орбиталь. К этому мы вернемся при обсуждении реакций карбокатионов в гл. 17.

А что можно сказать об аммиаке  $\text{NH}_3$ ? Аммиак *не* изоэлектронен борану и  $\text{Me}^+$ ! Кроме трех связей N–H, каждая из которых образована двумя электронами, центральный атом азота также имеет неподеленную пару электронов. Теперь у нас есть две возможности. Одна из них состоит в том, что мы можем гибридинзовать  $s$ - и две  $p$ -орбитали атома азота, получая азот в  $sp^2$ -гибридизации. При этом неподеленная пара электронов будет находиться на оставшейся  $p$ -орбитали. Другой вариант состоит в том, что мы можем гибридинзовать  $s$ - и все три  $p$ -орбитали атома азота. В результате атом азота становится  $sp^3$ -гибридизованным, а неподеленная пара электронов будет находиться на одной из  $sp^3$ -орбиталей.

Эта ситуация отличается от той, что мы наблюдали в случае борана и  $\text{Me}^+$ . Лишняя неподеленная пара электронов *вносит вклад* в полную энергию аммиака, поэтому она должна находиться на орбитали с возможно более низкой энергией, т. е.  $sp^3$ , а не на изолированной  $p$ -орбитали. Экспериментально найденные значения валентных углов H–N–H равны  $107,3^\circ$ . Ясно, что это намного ближе к величине угла для атома в состоянии  $sp^3$ -гибридизации ( $109,5^\circ$ ), чем к значению угла для атома в состоянии  $sp^2$ -гибридизации ( $120^\circ$ ). Но эти валентные углы не равны точно  $109,5^\circ$ . Поэтому про аммиак нельзя сказать, что он имеет истинную  $sp^3$ -гибридизацию. Согласно МОЭПВО, отталкивание между связью и неподеленной парой электронов сильнее, чем отталкивание между связями. Можно также сказать, что орбиталь, содержащая неподеленную пару электронов, должна иметь несколько больший  $s$ -характер, в результате чего связывающие орбитали N–H должны иметь в соответствующей степени больший  $p$ -характер.

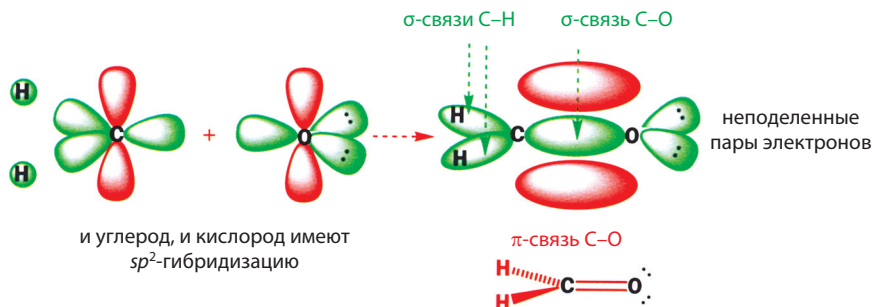
Метильный анион ( $\text{CH}_3^-$ ) и катион гидроксония ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) изоэлектронны с аммиаком и все имеют одну и ту же пирамидальную структуру. Каждый из них имеет приблизительно тетраэдрическую геометрию с неподеленной парой электронов на  $sp^3$ -орбитали. Как и в предыдущем примере, элементы C, O и N расположены один за другим в периодической системе элементов, и, поскольку каждое ядро имеет на один протон больше, наблюдается изменение суммарного заряда частицы. МОЭПВО так же объясняет и эту ситуацию.

### Геометрия фосфина

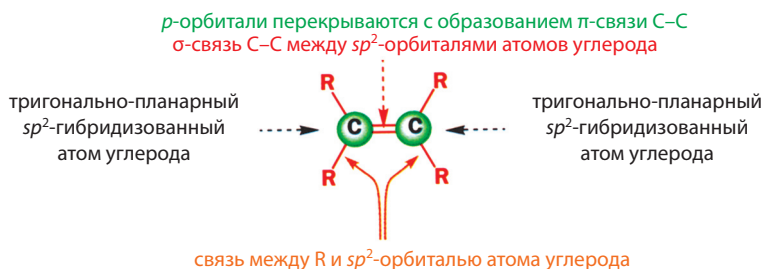
Фосфин  $\text{PH}_3$  имеет валентные углы  $\text{H-P-H}$ , равные  $\sim 90^\circ$ , поэтому для него нет необходимости в гибридизации. Три  $1s$ -АО водорода могут перекрываться с тремя  $3p$ -АО фосфора, неподеленная пара электронов которого остается на  $3s$ -орбитали. Эта «исключительно  $s$ » неподеленная пара электронов имеет более низкую энергию, и, следовательно, она менее склонна вступать в любые реакции, чем  $sp^3$ -неподеленная пара электронов в аммиаке. Это объясняет, в частности, почему аммиак более основен, чем фосфин (см. гл. 8). В общем для атомов элементов третьего периода периодической системы от Na до Ar гибридизация обычно не играет такой большой роли, как для атомов второго периода от Li до Ne, поскольку заместители у этих атомов расположены на большем расстоянии от центрального атома (больше длины связей) и пространственные взаимодействия между ними играют меньшую роль. Этому эффекту МОЭПВО не может дать хорошего объяснения

### Двойные связи с другими элементами

Двойная связь  $\text{C=O}$  входит в состав наиболее важных функциональных групп в органической химии. Она присутствует в альдегидах, кетонах, кислотах, сложных эфирах, амидах и т. д. В шести главах (гл. 5–10) мы будем обсуждать их химические свойства, поэтому так важно, чтобы электронная структура двойной связи  $\text{C=O}$  была для вас понятна. Как и в случае алкенов, два атома, образующие эту двойную связь, являются  $sp^2$ -гибридизованными. Атом углерода использует все три  $sp^2$ -орбитали для перекрывания с другими орбиталями с образованием  $\sigma$ -связей, но атом кислорода использует только одну такую орбиталь для перекрывания с другими орбиталями ( $sp^2$ -орбиталью атома углерода) с образованием  $\sigma$ -связи. Две другие  $sp^2$ -орбитали атома кислорода заняты неподеленными парами электронов. Еще одна  $p$ -орбиталь атома углерода и  $p$ -орбиталь атома кислорода образуют  $\pi$ -связь, на которой также находятся два электрона.

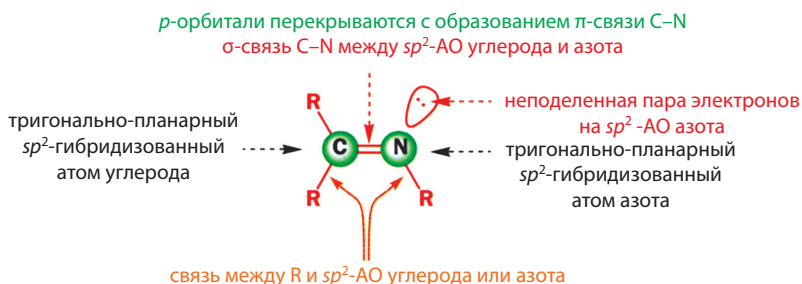


Не столь важная двойная связь  $\text{C=N}$  (присутствующая, например, в иминах) очень похожа на связь  $\text{C=O}$ , но в этом случае имеется только одна неподеленная пара электронов на атоме азота, а также вторая  $\sigma$ -связь с заместителем. Если посмотреть сверху на плоские структуры алкенов, иминов или кетонов, то увидим различия только между концевыми частями двух  $p$ -орбиталей, а в остальном эти структуры весьма сходны.

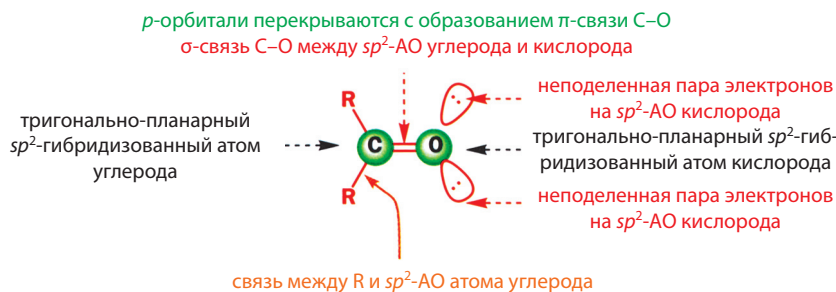


Алкены образованы плоскими тригональными  $sp^2$ -гибридизованными атомами углерода. Каждый из них использует одну  $sp^2$ -орбиталь для образования  $\sigma$ -связи с другим атомом углерода и две  $sp^2$ -орбитали для образования  $\sigma$ -связей с заместителями (здесь даны в общем виде как R). Две  $p$ -орбитали атомов углерода используются для образования  $\pi$ -связи C—C. Ни на одном из атомов углерода нет неподеленной пары электронов.

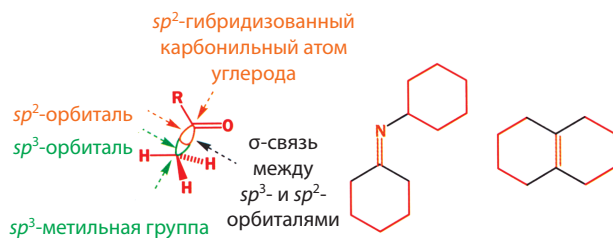
Имины имеют плоский тригональный скелет, образованный  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода и  $sp^2$ -гибридизованным атомом азота. Каждый из этих атомов использует одну  $sp^2$ -орбиталь для образования с другим атомом  $\sigma$ -связи и  $p$ -орбиталь для образования  $\pi$ -связи. Углерод использует две  $sp^2$ -орбитали, а азот — одну  $sp^2$ -орбиталь для образования  $\sigma$ -связей с заместителями (здесь даны в общем виде как R). На атоме азота имеется одна неподеленная пара электронов.



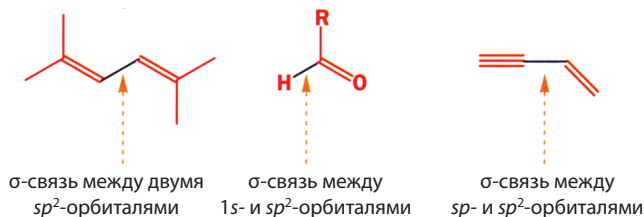
Карбонильные соединения также имеют плоский тригональный скелет, но образованный  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода и  $sp^2$ -гибридизованным атомом кислорода. Каждый атом использует одну  $sp^2$ -орбиталь для образования с другим атомом  $\sigma$ -связи и  $p$ -орбиталь для образования  $\pi$ -связи. Атом углерода использует две  $sp^2$ -орбитали для образования  $\sigma$ -связей с заместителями (здесь даны в общем виде как R). На атоме кислорода имеются две неподеленные (свободные) пары электронов.



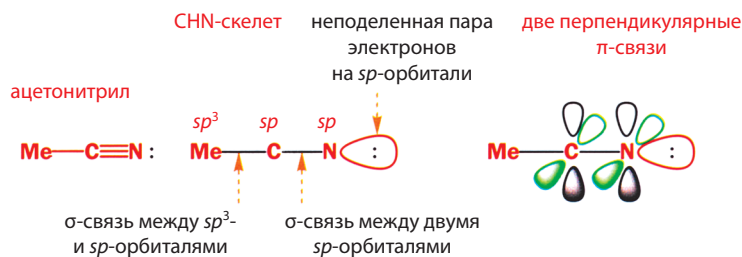
Когда заместитель R соединен с двойной связью через атом углерода, то природа заместителя R определяет, какая орбиталь будет использоваться для взаимодействия с  $sp^2$ -орбиталью при образовании  $\sigma$ -связи. Например, во всех показанных ниже соединениях с двойной связью соединен насыщенный атом углерода, имеющий четыре связи. Одинарная C—C  $\sigma$ -связь образуется за счет взаимодействия  $sp^2$ -орбитали атома углерода кетона, имина или алкена с  $sp^3$ -орбиталью атома углерода заместителя. Второе из приведенных ниже соединений включает циклическую структуру, но это не имеет принципиального значения. Во всех случаях связь, выделенная черным, соединяет насыщенный тетраэдрический  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода с двойной связью. Все эти связи являются  $\sigma$ -связями между  $sp^3$ - и  $sp^2$ -гибридизованными атомами углерода или азота.



Возможны и другие комбинации; ниже приведено несколько примеров. Из сказанного выше ясно, что  $\sigma$ -связи могут быть образованы между любым типом орбиталей, но  $\pi$ -связи — только  $p$ -орбиталями.



Тройная связь возможна также между углеродом и другими элементами. Наиболее важной из таких тройных связей является связь  $C\equiv N$ , присутствующая в цианидах или нитрилах. Как C, так и N в этих линейных молекулах имеют  $sp$ -гибридизацию. Это означает, что неподеленная пара электронов на атоме азота также находится на  $sp$ -орбитали. В гл. 8 вы узнаете, как свойства тройной связи влияют на основность нитрилов.



- Валентная оболочка ( $n = 2$ ) всех обычных соединений азота содержит 8 электронов, 6 из которых идут на образование связей, а еще 2 образуют неподеленную пару электронов. Валентная оболочка всех обычных соединений кислорода также содержит 8 электронов, 4 из которых идут на образование двух связей, а еще 4 образуют две неподеленные пары электронов. Не имеет значения, откуда приходят эти электроны; важно, что они заселяют молекулярные орбитали  $sp$ -,  $sp^2$ - и  $sp^3$ -гибридизованных атомов.

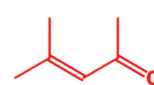
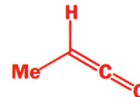
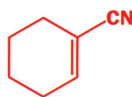
## Закключение

Мы лишь прикоснулись к огромному разнообразию молекул, но в данном случае важно, чтобы вы на практике увидели, как столь простые идеи построения структуры могут быть применены даже к наиболее сложным молекулам. Мы будем использовать АО и объединять их в МО для определения структуры очень малых молекул или малых фрагментов очень больших молекул.

Применяя приведенные в гл. 7 дополнительные идеи (в первую очередь, идеи сопряжения), вы сможете построить структуру любого органического соединения. Начиная с этой главы, мы будем использовать такие термины, как АО и МО,  $2p$ -орбиталь,  $sp^2$ -гибридизация,  $\sigma$ -связь, энергетический уровень, занятая орбиталь без дальнейших объяснений. Если вы не уверены в понимании какого-либо из этих терминов, то еще раз прочитайте данное в этой главе объяснение.

## Задачи

- Для описания образования NaCl из атомов натрия и хлора в ряде учебников используется следующая формулировка: «электрон переносится с валентной оболочки атома натрия на валентную оболочку атома хлора». Что в терминах квантового числа означает «валентная оболочка»? Дайте полное описание переносимого электрона в терминах всех четырех квантовых чисел: (а) до реакции, когда он находился на атоме натрия, и (б) после реакции, когда он был перенесен на атом хлора. Почему NaCl не стоит получать с помощью этого процесса?
- Какова электронная структура приведенных ниже частиц? Прежде чем отвечать, обратитесь к периодической системе элементов.  
 $\text{H}^\ominus$      $\text{HS}^\ominus$      $\text{K}^\oplus$      $\text{Xe}$
- Какой тип связей может быть образован при взаимодействии  $s$ -орбиталей и  $p$ -орбиталей? В каком случае будет наблюдаться лучшее перекрывание орбиталей:  $1s + 2p$  или  $1s + 3p$ ? Какие связи прочнее: между водородом и C, N, O и F, с одной стороны, или между водородом и Si, P, S, и Cl, с другой? Внутри первой группы прочность связи изменяется в порядке:  $\text{H-F} > \text{O-H} > \text{N-H} > \text{C-H}$ . Почему?
- Хотя молекула гелия  $\text{He}_2$  не существует, ион  $\text{He}_2^+$  существует. Объясните, почему.
- Возможно, вы удивитесь узнав, что молекула  $\text{CH}_2$  с двухвалентным атомом углерода существует. Конечно, такая молекула очень нестабильна, но она не только известна, но может иметь две разные структуры. В одной валентный угол  $\text{H-C-H}$  равен  $180^\circ$ , в другой –  $120^\circ$ . Предложите структуры этих частиц и укажите, какие орбитали будут заняты всеми имеющимися связывающими и несвязывающими электронами. Какая из этих структур кажется вам более стабильной?
- Постройте диаграмму МО для молекулы LiH. Определите, какой тип связи она может иметь.
- Выведите МО для молекулы кислорода. Какой порядок связи в этой молекуле? Где находятся  $2p$ -электроны?
- Постройте МО этина (ацетилена) без учета гибридизации.
- Какую геометрию и какую гибридизацию имеет каждый атом углерода в приведенных ниже молекулах?



- Нарисуйте подробные структурные формулы для приведенных ниже молекул и предскажите их геометрию. Мы сознательно написали их краткие формулы, чтобы не подсказывать ответ на вопрос. Не используйте приведенные здесь изображения для вашего ответа.



## Возвращаясь к прочитанному

- Реалистичное изображение молекул (гл. 2)
- Определение молекулярной структуры спектроскопическими методами (гл. 3)
- Факторы, определяющие геометрию и структуру молекул (гл. 4)

## Обсуждаемые проблемы

- Почему молекулы обычно не реагируют друг с другом
- Почему иногда молекулы реагируют друг с другом
- В химических реакциях электроны переходят с занятых орбиталей на вакантные
- Структура молекул определяет их реакционную способность
- Использование изогнутых стрелок для описания перемещения электронов в реакциях

## Заглядывая вперед

- Оставшиеся главы этой книги

## Химические реакции

Большинство молекул живет в мире между собой. Бутылки с водой, ацетоном (пропаном,  $\text{Me}_2\text{C}=\text{O}$ ) или метилиодидом (иодометаном,  $\text{CH}_3\text{I}$ ) могут храниться многие годы без каких-либо изменений в химическом составе находящихся внутри веществ. Но когда мы добавляем химические реагенты, например  $\text{HCl}$  к воде, цианид натрия ( $\text{NaCN}$ ) к ацетону или гидроксид натрия к метилиодиду, наблюдаются химические реакции. Эта глава представляет собой введение в реакционную способность органических молекул. В ней будет рассказано, почему они реагируют или не реагируют и как можно понять реакционную способность в терминах зарядов и орбиталей, а также в представлениях о движении электронов. Мы покажем, как можно представить в деталях процесс перемещения электронов – механизм реакции – с помощью изогнутых стрелок.

Чтобы понять органическую химию, необходимо знать два специфических языка: первый, которым мы пользовались до сих пор, оперирует структурами и изображениями молекул, а второй позволяет описывать механизмы реакций с помощью изогнутых стрелок. Именно второй мы начнем сейчас изучать. Первый язык – статический, а второй – динамический. Создание новых молекул – это основная задача химии, и интерес к механизмам химических реакций – характерная особенность органической химии.

Молекулы реагируют, потому что они находятся в постоянном движении. Кроме того, у них имеется внутреннее движение. Как уже говорилось в гл. 3, растяжение и сжатие связей можно наблюдать с помощью инфракрасной спектроскопии. Молекулы как целое также могут передвигаться в пространстве, сталкиваясь друг с другом или со стенками сосуда, в котором они находятся, или с молекулами растворителя, если они находятся в растворе. Когда одна связь в молекуле растягивается слишком сильно, она может

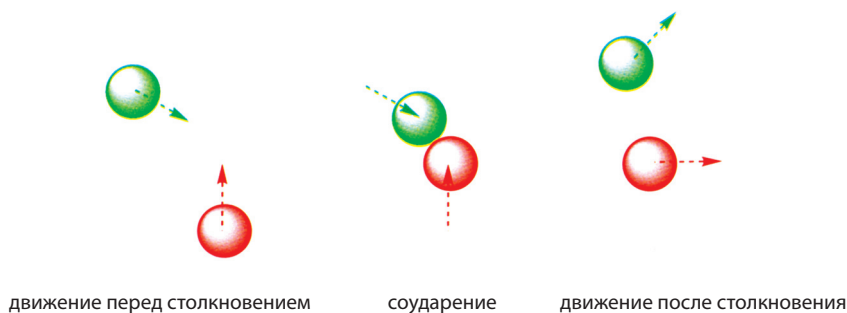


разорваться, и произойдет химическая реакция. Когда молекулы сталкиваются друг с другом, они могут соединяться с образованием новых связей, что также есть химическая реакция. Вначале поговорим о столкновениях между молекулами.

### *Не все столкновения между молекулами ведут к химическим изменениям*

Внешние электронные оболочки всех органических молекул содержат много электронов, которые заселяют занятые, связывающие и разрыхляющие орбитали. Кулоновское отталкивание между этими электронами является причиной того, что все молекулы отталкиваются друг от друга. Реакция между ними возможна только в том случае, если молекулам сообщено достаточное количество энергии (энергия активации реакции) для преодоления этого отталкивания и сближения на очень малое расстояние. Если запас энергии двух молекул меньше энергии активации, то при столкновении они просто отскакивают друг от друга, обменявшись энергией, но оставаясь химически неизменными. Это напоминает столкновения шаров на бильярде: оба шара остаются неизменными после удара, но меняют направления и скорости своего движения.

▶ **Энергия активации**, которую также называют также **энергетическим барьером** реакции, – минимальная энергия, необходимая для осуществления реакции. Молекулы в растворе при комнатной температуре имеют разные энергии. Для того чтобы реакция наблюдалась, по крайней мере некоторая часть из них должна иметь энергии, большие, чем энергия активации. Эту концепцию мы обсудим более подробно в гл. 13.

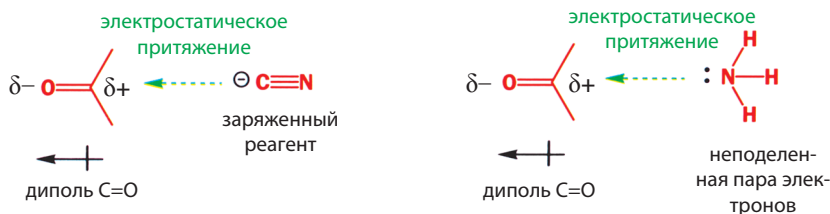


### *Притяжение зарядов соединяет молекулы вместе*

Кроме универсальных сил отталкивания между заряженными молекулами возникают мощные силы притяжения. Между катионами (+) и анионами (–) существует электростатическое притяжение, и этого может оказаться достаточно для протекания реакции. При взаимодействии алкилхлорида ( $\text{RCl}$ ) с иодидом натрия ( $\text{NaI}$ ) в ацетоне (пропаноне,  $\text{Me}_2\text{C}=\text{O}$ ) образуется осадок хлорида натрия. Ионы натрия ( $\text{Na}^+$ ) и хлорид-ионы ( $\text{Cl}^-$ ) в растворе притягиваются и соединяются, образуя кристаллический осадок хлорида натрия, в кристаллической решетке которого чередуются катионы и анионы.

Этот тип притяжения, распространенный в неорганическом мире, довольно редко встречается в органических реакциях. Более общей причиной органических реакций является притяжение, возникающее между заряженным реагентом (катионом или анионом) и органическим соединением, которое проявляет свойства диполя. В данной главе мы используем в качестве примера реакцию между цианидом натрия (соль,  $\text{NaCN}$ ) и карбонильным соединением, например ацетоном. Цианид натрия в растворе диссоциирует на катион натрия ( $\text{Na}^+$ ) и цианид-анион ( $\text{CN}^-$ ). Ацетон содержит карбонильную группу (двойная связь  $\text{C}=\text{O}$ ), которая поляризована, поскольку кислород более электроотрицателен, чем углерод. Отрицательно заряженный цианид-ион притягивается к положительно заряженному концу диполя карбонильной группы.

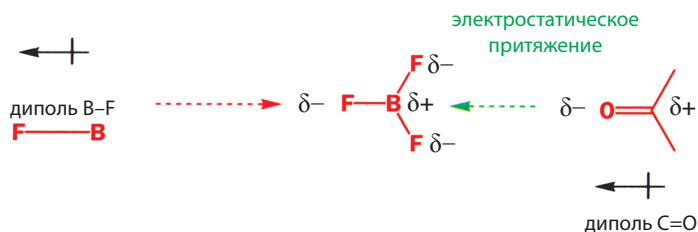
■ В гл. 4 мы узнали, почему эти атомы образуют ионное соединение.



В гл. 4 мы проанализировали орбитали карбонильной группы и установили, что ее полярность обусловлена большей электроотрицательностью атома кислорода.

Но даже наличие заряда на реагенте не является необходимым условием для протекания реакции. Аммиак реагирует с ацетоном в результате того, что его **неподеленная пара электронов** (пара электронов, которая не включена в связывание и расположена на атоме азота в незаряженной молекуле аммиака) притягивается к положительно заряженному концу карбонильного диполя.

σ-Связи также могут быть полярными. Самым электроотрицательным элементом в периодической системе является фтор. Если электроположительный атом бора соединен с тремя атомами фтора, то поляризация σ-связей приводит к тому, что на атоме бора возникает частичный положительный заряд. В результате отрицательный конец диполя ацетона (атом кислорода) притягивается к атому бора в  $\text{BF}_3$ .

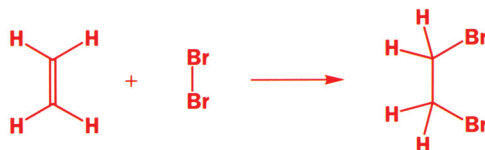


До сих пор мы почти ничего не говорили о  $\text{BF}_3$ . Бор находится в группе 3 периодической системы элементов, поэтому на его внешней электронной оболочке в трехвалентном состоянии содержится только шесть электронов. Молекула  $\text{BF}_3$  планарна и имеет свободную  $p$ -орбиталь, в отличие от молекулы аммиака, где  $p$ -орбиталь атома азота занимает неподеленная пара электронов. Незанятая орбиталь атома бора не только не отталкивает те области других молекул, которые несут избыточную электронную плотность, но, напротив, притягивает их. Поэтому несущий частичный отрицательный заряд атом кислорода ацетона притягивается за счет электростатического взаимодействия к положительно заряженному атому бора, и одна из неподеленных пар электронов атома кислорода при этом может вступать в связывающее взаимодействие со свободной орбиталью. Мы продолжим обсуждение подобных реакций в следующем разделе.

Таким образом, появление электрического дипольного момента у молекулы указывает на неравномерное распределение электронной плотности в ней вследствие поляризации σ- или π-связей либо наличия неподеленной пары электронов или свободной орбитали на одном из атомов. Если две обладающие дипольными моментами молекулы (при условии, что их диполи имеют противоположные ориентации) сталкиваются, и если при этом их суммарная энергия превышает энергию активации, необходимую для преодоления обычного электронного отталкивания, то может произойти химическое изменение, или реакция.

### Орбитальное перекрывание объединяет молекулы

Известны органические реакции, протекающие между незаряженными молекулами, у которых отсутствует даже дипольный момент. Одним из старых тестов на присутствие в молекуле кратных связей является обработка соединения бромной водой. Если коричневый цвет брома исчезает, значит молекула является ненасыщенной. В настоящее время химики уже не используют такие тесты, поскольку спектроскопические методы позволяют обходиться без них. Тем не менее эта реакция не потеряла своего значения. Простой симметричный алкен соединяется с симметричной молекулой брома в простой реакции присоединения.



На основании сказанного выше можно прийти к выводу, что единственные электроны, которые могли бы обеспечить притяжение между этими молекулами, — это неподеленные пары электронов на атоме брома, которые способны переместиться на  $\pi^*$ -орбиталь этилена. Однако экспериментально установлено, что в действительности в этой реакции электроны переходят от алкена в направлении атома брома, что противоречит нашим ожиданиям. Следовательно, притяжение между молекулами брома и алкена не является электростатическим. В действительности реакция происходит потому, что незанятая разрыхляющая  $\sigma^*$ -орбиталь, молекулы брома имеет низкую энергию и поэтому может быть заселена электронами. В молекуле  $\text{BF}_3$  незанятая атомная орбиталь была локализована на атоме бора. Здесь это молекулярная орбиталь. Следовательно, в этом случае притяжение возникает между занятой орбиталью  $\pi$ -связи и свободной орбиталью ( $\sigma^*$ -орбиталью связи  $\text{Br}-\text{Br}$ ). Молекулы притягиваются друг к другу благодаря взаимодействию между свободной и занятой орбиталями, что ведет к связыванию. Напротив, взаимодействие между двумя занятыми орбиталями по своей природе является отталкивающим взаимодействием. Этот менее очевидный тип связывающего орбитального взаимодействия мы обсудим в данной главе подробнее.

Большинство органических реакций обусловлено взаимодействием между занятой и свободной орбиталями. Протекание многих реакций также облегчается взаимодействием между зарядами. В то же время некоторые неорганические реакции протекают только за счет притяжения разноименных зарядов. Какова бы ни была природа взаимодействия между органическими молекулами, реакция всегда сопровождается перемещением электронов с одной орбитали на другую. Детальное описание этого процесса мы называем **механизмом реакции**. Прежде чем начать обсуждение механизмов реакций, необходимо пояснить некоторые термины.

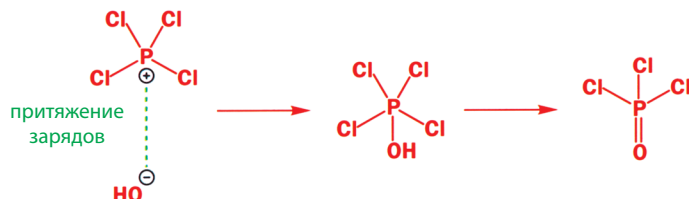
### Перемещение электронов – ключ к пониманию реакционной способности

Огромное большинство органических реакций полярны по своей природе. Иными словами, когда протекает реакция, электроны перемещаются от одной молекулы к другой. Донор электронов называется **нуклеофилом** («любящий ядро»), а акцептор электронов – **электрофилом** («любящий электроны»). Эти термины появились в результате предположения, что притяжение между зарядами является главной движущей силой реакции. Нуклеофил любит ядра, поскольку последние имеют положительный заряд, а электрофил любит электроны, поскольку последние имеют отрицательный заряд. Хотя

■ Такие термины, как  $\sigma$ -связь,  $\sigma^*$ -орбиталь,  $\pi$ -связь,  $\pi^*$ -орбиталь, неподеленная пара электронов, атомная и молекулярная орбитали, связывающая и разрыхляющая орбитали, были объяснены в гл. 4.

теперь мы знаем, что реакции контролируются не только взаимодействиями зарядов, эти названия до сих пор используются.

Примером реакции, в которой нуклеофил является анионом, электрофил — катионом, а новая связь образуется просто в результате притяжения между зарядами, может служить взаимодействие гидроксида натрия с положительно заряженными соединениями фосфора. Новая связь между кислородом и фосфором образуется в результате передачи электронов от нуклеофила (гидроксид-ион  $\text{HO}^-$ ) к электрофилу (положительно заряженный атом фосфора).



Еще чаще наблюдаются реакции, в которых неподеленная пара электронов переносится на свободную орбиталь, как, например, в реакциях между аминами и  $\text{BF}_3$ . Амин, имеющий неподеленную пару электронов на атоме азота, выступает как нуклеофил, а  $\text{BF}_3$  является электрофилом вследствие того, что у атома бора есть свободная  $p$ -орбиталь.



Связи называют «донорно-акцепторными ковалентными связями», потому что оба электрона предоставляются одним атомом. В дальнейшем мы не будем использовать этот термин, а будем подразделять все связи на два типа —  $\sigma$ -и  $\pi$ -связи. Ведь именно эти два типа фундаментально различных связей встречаются в органических соединениях. Большинство новых связей образуется в результате передачи обоих электронов от одного атома к другому.

Объяснения, основанные на анализе простых зарядовых или орбитальных взаимодействий, вполне достаточны при обсуждении простых неорганических реакций. Но мы также должны в дальнейшем научиться описывать реакции, в которых нуклеофилы предоставляют для образования связей электроны со своих связывающих орбиталей, а электрофилы принимают электроны на разрыхляющие орбитали. Пока же мы установили, что полярные реакции обычно включают перенос электронов *от нуклеофила к электрофилу*.

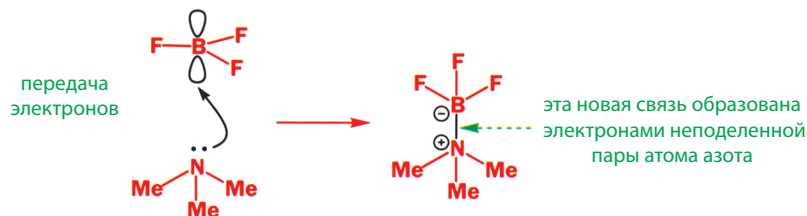
► Нуклеофилы в действительности реагируют не с ядрами, а со свободными электронными орбиталями. Даже при этом электростатическое притяжение (и отталкивание) может играть критическую роль в определении направления процесса. Молекула имеет положительный заряд, если число электронов вокруг ядер меньше, чем число протонов, содержащихся в этих ядрах.

■ «Донорно-акцепторная ковалентная связь» — это одинарная  $\sigma$ -связь, для образования которой один из атомов предоставляет сразу два электрона. Большинство связей образуется в результате передачи электронов от одного атома к другому, и поэтому классификация, при которой необходимо знать историю возникновения молекулы, не несет полезной информации. Так что забудьте термин «донорно-акцепторная ковалентная связь», а вместо этого используйте термины  $\sigma$ - и  $\pi$ -связи.

- В механизмах реакций
  - Нуклеофилы отдают электроны
  - Электрофилы принимают электроны

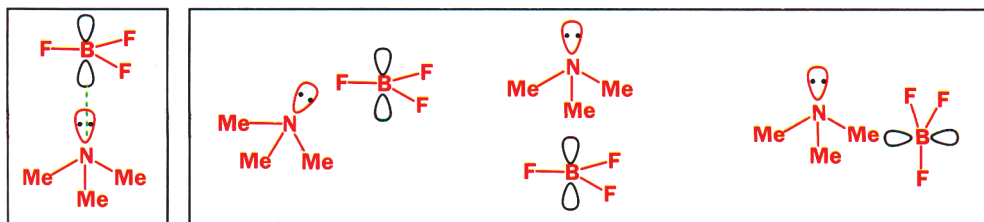
Поскольку мы описываем динамический процесс движения электронов от одной молекулы к другой, естественно было бы для его изображения использовать стрелки. Для того чтобы показать, что происходит в ходе реакции, химики-органики используют изогнутые стрелки. Это простой и выразительный символ при изображении химических реакций.

Изогнутые стрелки показывают движение неподеленной пары электронов от азота в пространство между атомом азота и бором, где и возникает новая  $\sigma$ -связь между этими двумя атомами. Основная задача этой главы – показать, что означают изогнутые стрелки и как на их основе можно построить язык для описания химических реакций.



### Орбитальное перекрывание определяет угол атаки субстрата реагентом

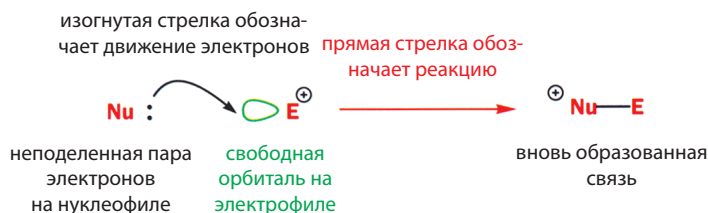
Электростатические силы обеспечивают общее притяжение между молекулами в химических реакциях. В реакции хлорид-аниона с катионом натрия путь, по которому эти две сферические частицы приближаются друг к другу, не является принципиально важным, поскольку заряды притягиваются друг к другу под любым углом. В большинстве органических реакций орбитали нуклеофила и электрофила имеют определенную пространственную ориентацию, которая во многом и определяет ход процесса. При образовании новой связи в результате столкновения двух молекул орбитали взаимодействующих частиц должны иметь соответствующее благоприятное для этого направление в пространстве. В приведенном выше примере связь может образоваться только в том случае, если  $sp^3$ -орбиталь, на которой находится неподеленная пара электронов, будет направлена прямо на свободную орбиталь  $BF_3$ . Все прочие столкновения к реакции не приведут. На схеме слева показано столкновение молекул, при котором между орбиталями может образоваться связь. На схеме справа показаны три примера неудачных столкновений, когда по той или иной причине эффективное перекрывание орбиталей невозможно. Очевидно, что на каждое эффективное столкновение приходится намного большее число столкновений непродуктивных (т. е. не сопровождающихся протеканием реакции). Иначе говоря, большинство столкновений между молекулами не ведет к реакции.



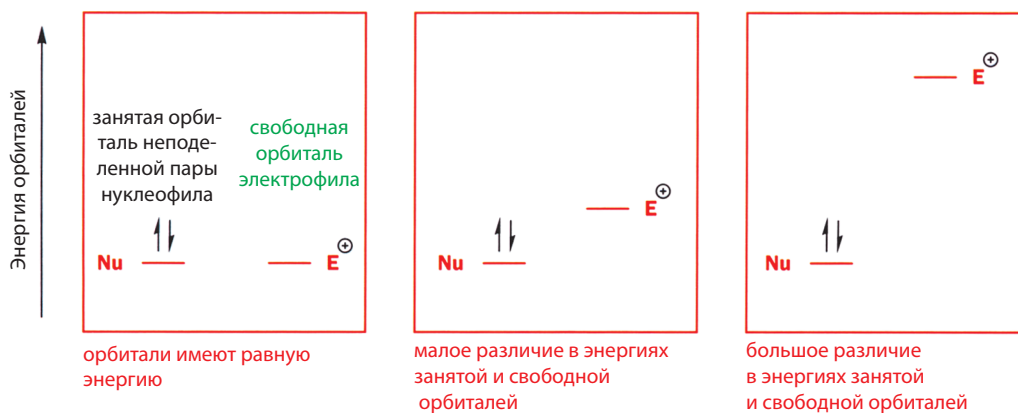
Для эффективного взаимодействия орбитали также должны обладать подходящей энергией. В реакции электроны обычно переходят с занятой орбитали на свободную. Занятые орбитали обычно имеют более низкую энергию, чем свободные орбитали, – именно поэтому они и заполнены! Когда же электроны переходят на свободную орбиталь, они должны уве-

личивать свою энергию, на это и расходуется часть энергии активации реакции. Если разница в энергиях между взаимодействующими орбиталями слишком велика, то лишь небольшая часть молекул имеет достаточно энергии, чтобы преодолеть ее, а поэтому реакция будет малоэффективной. Идеальной была бы такая ситуация, при которой занятая орбиталь нуклеофила, на которой находится реагирующая пара электронов, и свободная орбиталь электрофила, куда эта пара должна быть перенесена, имели бы одинаковую энергию. В этом случае различие в энергиях отсутствует вовсе, и реакция будет идти очень легко. В реальности же лучшее, на что мы можем рассчитывать, – это небольшая разница в энергиях.

Теперь рассмотрим обобщенный пример реакции, когда нейтральный нуклеофил (Nu), имеющий неподеленную пару электронов, отдает свои электроны на свободную орбиталь катионного электрофила (E). Обратите внимание, во-первых, на различие между изогнутыми стрелками, обозначающими движение электронов, и прямой стрелкой, обозначающей реакцию, и, во-вторых, на то, что нуклеофил отдает электроны и поэтому он становится положительно заряженным, а электрофил принимает электроны и поэтому он становится нейтральным.



Анализируя относительные энергии орбитали с неподеленной парой электронов, с одной стороны, и свободной орбитали, с другой, мы видим, что возможны три варианта такого взаимодействия: (а) орбитали имеют равные энергии, (б) между ними имеется незначительная разница в энергиях и (в) эта разница достаточно велика. Как и в гл. 4, на рис. 5.1 горизонтальные линии представляют энергетические уровни, стрелки на них обозначают электроны, а вертикальная шкала характеризует энергию, которая увеличивается снизу вверх.



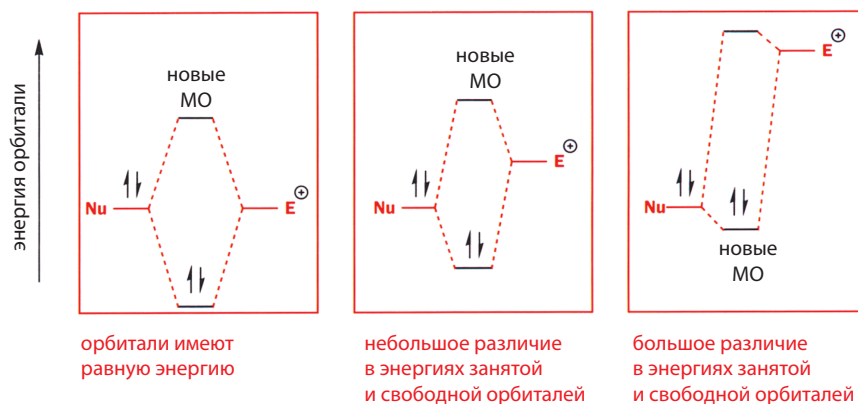
**Рис. 5.1.** Диаграммы энергетических уровней молекулярных орбиталей.



■ Эти диаграммы энергетических уровней молекулярных орбиталей, взаимодействующих с образованием новых связывающей и разрыхляющей орбиталей, идентичны тем, что мы использовали в гл. 4 при построении МО из АО.

■ На диаграмме мы видим тот же результат, что и при взаимодействии атомных орбиталей различной энергии (гл.4), когда при объединении они образуют молекулярные орбитали.

Как следует из рис. 5.1, в ходе реакции электроны должны увеличить свою энергию, чтобы попасть на свободную орбиталь, так как последняя имеет более высокую энергию, чем занятая орбиталь. Это не совсем правильно, поскольку при взаимодействии атомных орбиталей их энергии расщепляются. В результате образуются две новые молекулярные орбитали: одна с большей, а другая с меньшей энергией по сравнению с энергиями исходных орбиталей. Это основа для анализа статической структуры молекул, которому посвящена гл. 4, а также ключ к пониманию их реакционной способности. Что же действительно произойдет в этих трех разных ситуациях, когда орбитали взаимодействуют? На рис. 5.2 новые молекулярные орбитали показаны черным цветом.



**Рис. 5.2.** Диаграммы энергетических уровней молекулярных орбиталей.

В действительности в каждом случае существует выигрыш в энергии, поскольку электроны исходной неподеленной пары переходят на новую, более низко лежащую связывающую молекулярную орбиталь, которая образована при взаимодействии орбиталей реагирующих частиц. Выигрыш в энергии наибольший, когда две взаимодействующие орбитали имеют одинаковую энергию, и наименьший, когда они очень сильно различаются по энергии. Вторая новая МО выше по энергии, чем любая из исходных АО, но она не должна быть занятой.

Только занятые орбитали нуклеофила с наиболее высокой энергией могут иметь энергию, достаточно близкую к энергии низших свободных орбиталей электрофила. На практике это означает, что низколежащими занятыми связывающими орбиталями нуклеофила можно пренебречь, а наиболее важными являются **высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО)** нуклеофила и **низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО)** электрофила. Их энергии могут быть достаточно близки, а следовательно, они могут эффективно взаимодействовать. Таким образом, перекрытие орбиталей – как по направлению, так и по энергии – является важным требованием для успешного осуществления реакции между двумя органическими молекулами.

Определим теперь, какие типы молекул являются нуклеофилами, а какие – электрофилами. Изучая реакционную способность любой молекулы, первый вопрос, на который вы должны ответить, нуклеофил это или электрофил?

- Молекулы отталкиваются друг от друга в результате взаимодействия их внешних электронов.

Молекулы притягиваются друг к другу вследствие:

- притяжения противоположных зарядов,
- перекрывания занятых орбиталей с высокой энергией с низколежащими свободными орбиталями.

Для протекания реакции молекулы должны подойти друг к другу так, чтобы они имели:

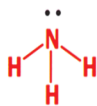
- достаточную энергию для преодоления сил отталкивания,
- правильную ориентацию для использования всех сил притяжения.

### **Нуклеофилы отдают электроны, занимающие орбитали с высокой энергией, электрофилам**

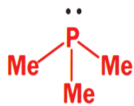
Нуклеофилы – отрицательно заряженные или нейтральные частицы, которые имеют пару электронов на занятой орбитали с высокой энергией. Эту пару они могут передать электрофилу для образования новой связи. Чаще всего нуклеофил имеет неподеленную пару электронов на несвязывающей орбитали. Обычно эта пара принадлежит гетероатому O, N, S или P.



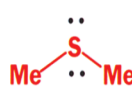
вода



аммиак



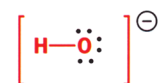
триметилфосфин



диметилсульфид

Все эти четыре нейтральные молекулы – аммиак, вода, триметилфосфин и диметилсульфид – имеют неподеленную пару электронов на  $sp^3$ -орбитали, и в каждом случае это донорная, или нуклеофильная орбиталь. Атомы 16 группы (O и S) имеют по две неподеленные пары электронов равной энергии. Эти электроны несвязывающие, поэтому их энергия выше, чем у любых связывающих электронов.

Анионы также часто являются нуклеофилами, причем обычно они содержат гетероатомы, такие как O, S или галогены. Все они могут иметь несколько неподеленных пар электронов равной энергии. На приведенной ниже схеме изображены простые структурные формулы для каждой из трех выбранных в качестве примеров реагирующих частиц, а также показаны все неподеленные пары электронов. Невозможно приписать отрицательный заряд аниона какой-то одной неподеленной паре электронов, так как все эти пары совершенно одинаковы.



гидроксид-ион



метантиолат-ион



бромид-ион

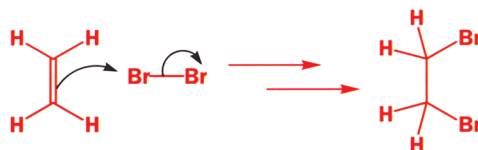
Существует также несколько примеров нуклеофилов, у которых неподеленная пара электронов локализована на атоме углерода. Наиболее известным из них является цианид-ион. Хотя у линейного цианид-иона имеются

■ Этот момент будет важным также при обсуждении в гл. 6.

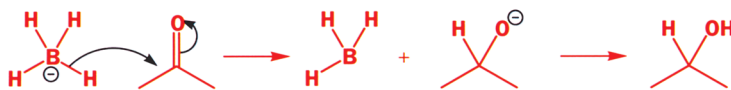
две неподеленные пары электронов (одна на азоте, а другая – на углероде), нуклеофильным центром обычно является отрицательно заряженный углерод, а не нейтральный азот, поскольку *sp*-орбиталь на атоме углерода обладает более высокой энергией, чем соответствующая орбиталь более электроотрицательного атома азота. Большинство органических нуклеофильных анионов содержат гетероатом, который и является нуклеофильным центром, как, например, в метантиолат-ионе.



Нуклеофильным центром в нейтральных углеродных нуклеофилах обычно является  $\pi$ -связь. Когда в молекуле нет неподеленной пары электронов, которая занимает высокоэнергетическую несвязывающую орбиталь, следующей по энергии (а значит, и по активности) является занятая  $\pi$ -орбиталь, которая имеет более низкую энергию, чем несвязывающие орбитали, но более высокую энергию, чем низкоэнергетические орбитали  $\sigma$ -связей. Простые алкены – слабые нуклеофилы. Они реагируют только с сильными электрофилами, например с бромом. В гл. 20 мы узнаем, что эта реакция начинается с переноса  $\pi$ -электронов от алкена на  $\sigma^*$ -орбиталь молекулы брома, что приводит к разрыву связи Br–Br, как это показано ниже с помощью изогнутых стрелок. После нескольких стадий в этой реакции образуется дибромалкан, но все начинается с притяжения между молекулами в результате перекрывания занятой  $\pi$ -орбитали алкена и свободной  $\sigma^*$ -орбитали молекулы брома.



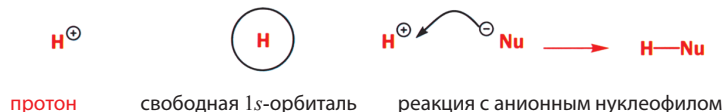
Иногда  $\sigma$ -связи тоже выступают в качестве нуклеофила. Далее в данной главе мы увидим, что борогидрид-анион ( $\text{BH}_4^-$ ) имеет нуклеофильную связь B–H и может передавать ее электроны на  $\pi^*$ -орбиталь карбонильного соединения, разрывая двойную связь C=O, что приводит в конце концов к образованию спирта в качестве продукта реакции. На первой стадии реакции нуклеофильным центром выступает одинарная связь B–H аниона  $\text{BH}_4^-$ , у которого нет ни неподеленной пары электронов, ни  $\pi$ -связи.



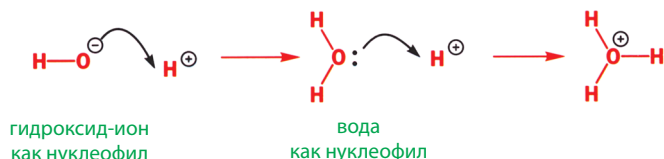
В этом разделе вы узнали, что в качестве нуклеофилов могут выступать неподеленные пары электронов анионов и нейтральных молекул, а также (но реже)  $\pi$ -связи и даже  $\sigma$ -связи. В каждом случае электроны нуклеофильного центра находятся на ВЗМО (высшей занятой молекулярной орбитали) молекулы. Не беспокойтесь, если изогнутые стрелки пока кажутся вам довольно странными. Позднее они станут для вас вполне привычными. А сейчас обратимся к другой стороне проблемы и рассмотрим разнообразие электрофилов.

### Электрофилы имеют низколежащую свободную орбиталь

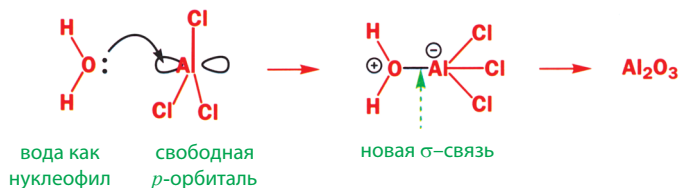
Электрофилы – это нейтральные или положительно заряженные частицы, имеющие свободную (вакантную) атомную орбиталь (в противоположность неподеленной паре электронов) или низкоэнергетическую разрыхляющую молекулярную орбиталь. Простейшим электрофилом является протон ( $\text{H}^+$ ), частица, вовсе не имеющая электронов, но имеющая вакантную  $1s$ -орбиталь. Она столь реакционноспособна, что ее трудно обнаружить, и практически любой нуклеофил будет с ней реагировать.



Каждый из нуклеофилов, о которых шла речь в предыдущем разделе, будет реагировать с протоном. Две такие реакции мы рассмотрим подробнее. Гидроксид-ион соединяется с протоном, образуя молекулу воды. Реакция осуществляется за счет притяжения зарядов. Затем сама вода реагирует с протоном, образуя  $\text{H}_3\text{O}^+$ , – истинную частицу, которая присутствует в водных растворах всех сильных кислот и определяет кислотные свойства<sup>1)</sup>.



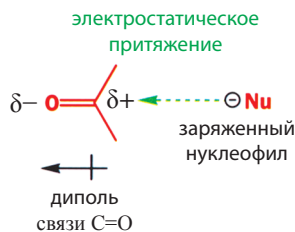
Обычно мы говорим о кислотных, а не об электрофильных свойствах протона, но кислота – это специфический случай электрофила. Аналогично, кислоты Льюиса, например  $\text{BF}_3$  или  $\text{AlCl}_3$ , также являются электрофилами. Их молекулы имеют свободные орбитали, в качестве которых обычно выступают  $p$ -орбитали металла. Выше мы обсуждали реакцию  $\text{BF}_3$  с  $\text{Me}_3\text{N}$ , где  $\text{BF}_3$  – электрофил, а  $\text{Me}_3\text{N}$  – нуклеофил. Кислоты Льюиса, подобные  $\text{AlCl}_3$ , бурно реагируют с водой, причем первая стадия этого процесса представляет собой нуклеофильную атаку воды на свободную  $p$ -орбиталь атома алюминия. В результате этой реакции в качестве конечного продукта образуется оксид алюминия ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ).



### Протонные кислоты и кислоты Льюиса

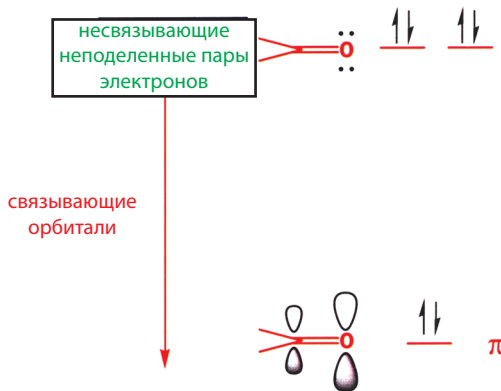
Протонные кислоты (также известные как кислоты Брэнстеда) подобно  $\text{HCl}$  – электрофилы, которые могут отдавать протоны ( $\text{H}^+$ ) нуклеофилам. Детально химия протонных кислот будет обсуждаться в гл. 8. Кислоты Льюиса – также электрофилы, но, взаимодействуя с нуклеофилами, они передают им более сложные катионы. Кислотами Льюиса обычно являются галогениды металлов, например  $\text{LiCl}$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  и  $\text{TiCl}_4$ . Они часто упоминаются в последующих главах, особенно в гл. 22–28 (т. 2), где мы обсудим образование связи углерод–углерод.

<sup>1)</sup> В действительности в разбавленных растворах кислот протон сольватирован двумя или тремя молекулами воды, и образуются частицы состава  $\text{H}_3\text{O}_2^+$  и  $\text{H}_7\text{O}_3^+$ . – Прим. ред.



Лишь немногие органические соединения имеют вакантные атомные орбитали. Большинство же органических электрофилов имеет разрыхляющие орбитали низкой энергии. Самые важные из них –  $\pi^*$ -орбитали. Они обладают более низкой энергией, чем  $\sigma^*$ -орбитали. Наиболее важные органические электрофилы – это карбонильные соединения (соединения, содержащие карбонильную группу – самую важную из всех функциональных групп). Карбонильная группа имеет низколежащую  $\pi^*$ -орбиталь, которая легко может принять электроны, и частичный положительный заряд на атоме углерода. Ранее мы уже говорили, что притяжение противоположных зарядов помогает нуклеофилам найти атом углерода карбонильной группы.

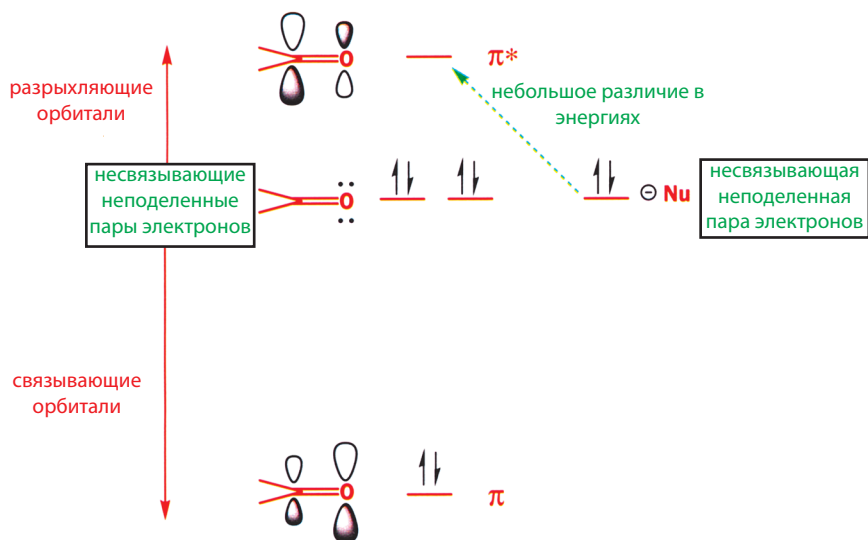
Кулоновское притяжение разноименных зарядов – важный фактор в реакциях карбонильных соединений, но не меньшую роль здесь играет орбитальное взаимодействие. Карбонильные соединения имеют связывающую  $\pi$ -орбиталь. Кроме того, они характеризуются значительным дипольным моментом, поскольку на этой занятой орбитали электроны находятся в большей степени на электроотрицательном атоме кислорода, чем на атоме углерода. По той же причине (электроотрицательность атома кислорода) эта орбиталь имеет очень низкую энергию, а карбонильная группа является очень стабильной структурной единицей. Связывающая  $\pi$ -орбиталь карбонильной группы редко принимает участие в реакциях. Поднимаясь вверх по энергетической шкале на диаграмме МО карбонильной группы (рис. 5.3), мы встречаем далее две вырожденные (имеющие равные энергии) несвязывающие орбитали, занятые неподеленными парами электронов. Эти электроны имеют самую высокую энергию в молекуле (соответствующая орбиталь является ВЗМО), и поэтому именно они участвуют в реакциях с электрофилами.



**Рис 5.3. Высшие занятые орбитали карбонильной группы.**

Если рассматривать карбонильную группу в качестве электрофила, а не нуклеофила, то следует также включить в рассмотрение ее разрыхляющие орбитали (рис. 5.4). Из всех этих орбиталей для нас представляет интерес только относительно низколежащая  $\pi^*$ -орбиталь двойной связи C=O (НСМО). Она несколько поляризована в сторону углерода, что частично компенсирует противоположную поляризацию занятой  $\pi$ -орбитали. Откуда это известно, если на данной орбитали нет электронов? Ответ прост: нуклеофилы, как заряженные, так и нейтральные, атакуют карбонильную группу по атому углерода. Именно при этом обеспечивается лучшее перекрытие за счет того, что на атоме углерода  $\pi^*$ -орбиталь имеет больший орбитальный коэффициент.

Теперь мы можем изобразить механизм атаки карбонильной группы нуклеофилом. Неподеленная пара электронов нуклеофила атакует  $\pi^*$ -орбиталь двойной связи C=O, что ведет к разрыву  $\pi$ -связи, хотя, конечно,



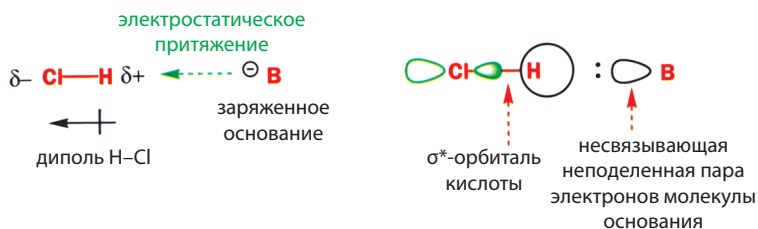
**Рис 5.4.** Взаимодействие орбиталей в реакции карбонильной группы с нуклеофилом.

не затрагивает  $\sigma$ -связь. На приведенной схеме атака нуклеофила показана с помощью изогнутых стрелок.

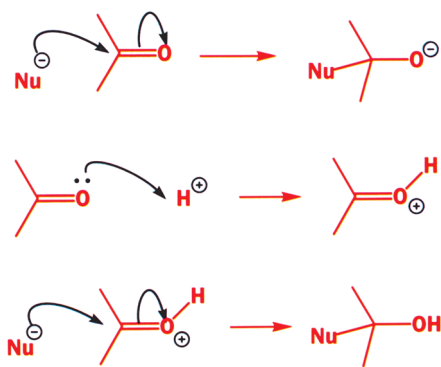
Неподеленная пара электронов на атоме кислорода лучше взаимодействует со свободными орбиталями, например с  $1s$ -орбиталью протона, поэтому карбонильные соединения протонируются по атому кислорода.

Получающийся при этом катион еще более электрофилен вследствие появления положительного заряда, но нуклеофилы по-прежнему атакуют атом углерода карбонильной группы, поскольку вклад этого атома в  $\pi^*$ -орбиталь все еще выше, чем вклад атома кислорода. Положительный заряд на атоме кислорода при этом нейтрализуется, несмотря на то, что нуклеофил атакует не положительно заряженный, а соседний с ним атом углерода.

Электрофильной может быть даже  $\sigma$ -связь, если один из образующих ее атомов достаточно электроотрицателен, чтобы понизить энергию  $\sigma^*$ -орбитали до необходимого уровня. В качестве примеров приведем уже знакомые вам кислоты, в которых атом водорода соединен с высокоэлектроотрицательным атомом кислорода или галогена, что приводит к появлению у молекулы значительного дипольного момента и  $\sigma^*$ -орбитали с относительно низкой энергией.



Эти две схемы показывают, что можно с двух разных точек зрения рассматривать реакцию между кислотой и основанием, но обычно важны оба взаимодействия. Заметьте, что кислота – электрофил с электрофильным центром на атоме водорода, а основание – нуклеофил, который взаимодействует





Приведены электроотрицательности, рассчитанные Лайнусом Полингом (1901–1994). Он получил Нобелевскую премию по химии в 1954 г. и Нобелевскую премию мира в 1983 г. Его идеи легли в основу большинства современных концепций о природе химической связи. Лайнус Полинг родился в Портленде (шт. Орегон) и работал в Калифорнийском технологическом институте в Пасадене. Он имел исключительно широкий круг научных интересов, работая в таких разных областях науки (и не только!), как кристаллография, неорганическая химия, структура белков, квантовая механика, ядерное разоружение, политика, а также использование витамина С для лечения простудных заболеваний.

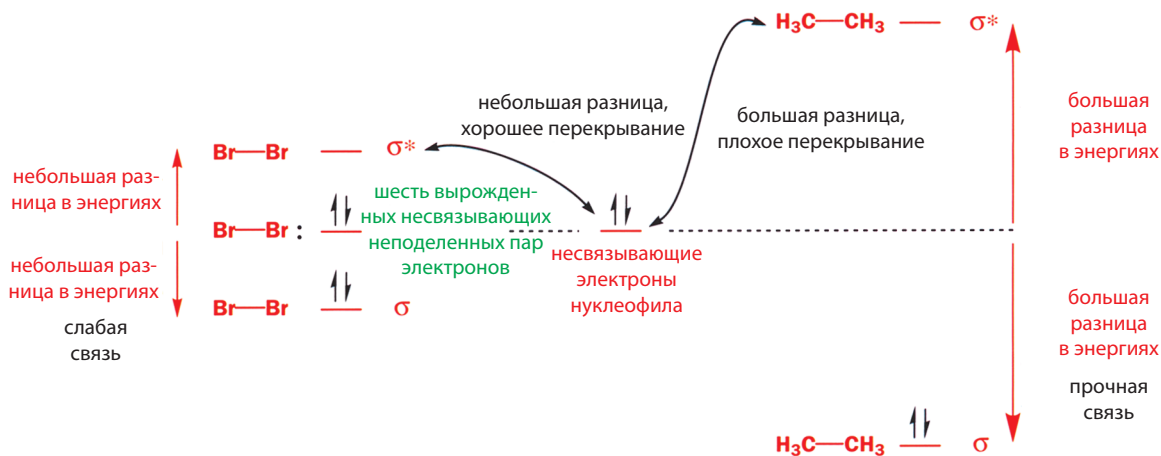
с ним по этому атому. Более подробно этот вопрос рассматривается в гл. 8. В ряде случаев связи между углеродом и галогенами также в значительной степени поляризованы, хотя разница в электроотрицательностях этих атомов обычно не столь велика.

### Наиболее важные значения электроотрицательностей

	H 2,2					
Li	B	C	N	O	F	
0,98	2,04	2,55	3,04	3,44	3,98	
Mg	Al	Si	P	S	Cl	
1,31	1,61	1,9	2,19	2,58	3,16	
					Br	
					2,96	
					I	
					2,66	

Но не следует преувеличить значение поляризации одинарной связи. Разница в электроотрицательностях H и Cl равна 0,9, для C и Br – всего 0,4, а связь C–I вообще не поляризована. Когда в качестве электрофила выступает  $\sigma$ -связь углерод–галоген, полярность связи играет относительно небольшую роль. Здесь более важна относительно низкая энергия  $\sigma^*$ -орбитали. Как мы узнаем позднее, в этих реакциях также важна прочность связи C–X.

Некоторые  $\sigma$ -связи являются электрофильными несмотря на то, что они вообще не имеют диполя. Примерами могут служить галогены, например молекула брома ( $\text{Br}_2$ ). Бром – сильный электрофил, поскольку он имеет очень слабую  $\sigma$ -связь Br–Br. В случае симметричных связей энергии  $\sigma$ - и  $\sigma^*$ -орбиталей расположены приблизительно симметрично относительно энергии несвязывающего уровня. Слабая симметричная  $\sigma$ -связь означает, что разница энергий между занятой и свободной орбиталями достаточно мала. Напротив, для прочной симметричной  $\sigma$ -связи эта разница должна быть большой. Поэтому бром проявляет электрофильные свойства, а  $\sigma$ -связи углерод–углерод – нет. Пользуясь понятиями, введенными в гл. 4, мы можем сказать, что углеродный скелет образован прочными связями C–C с низкими по энергии занятыми и высокими по энергии свободными ор-



биталями. В противоположность этому функциональные группы вступают в различные реакции, поскольку они имеют низколежащие НСМО или высоколежащие ВЗМО.

В качестве примера приведем быструю реакцию между бромом и диметилсульфидом. В то же время сульфид не реагирует с этаном или любой другой молекулой с простой  $\sigma$ -связью С–С. Атом серы передает неподеленную пару электронов на  $\sigma^*$ -орбиталь Br–Br, что приводит к образованию новой связи между S и Br и к разрыву связи Br–Br.



■ Обратите внимание, на то, как в этом случае помогает помещение знаков зарядов в кружки (см. гл. 2). Несложно отличить положительный заряд на атоме серы (в кружке) от знака плюс (не в кружке), связывающего два продукта реакции.

### Выводы: взаимодействие между ВЗМО и НСМО приводит к реакции

Органические реакции происходят, когда ВЗМО нуклеофила перекрывается с НСМО электрофила с образованием новой связи. Два электрона ВЗМО переходят на незанятую НСМО. Реагирующие частицы могут первоначально притягиваться за счет электростатического взаимодействия зарядов или диполей, но это не является необходимым условием. Таким образом, на этом простейшем уровне для реакции требуется *молекулярное распознавание*. Два компонента, участвующие в реакции, должны соответствовать друг другу как с точки зрения притяжения между зарядами, так и по энергии и взаимной ориентации участвующих в процессе орбиталей.

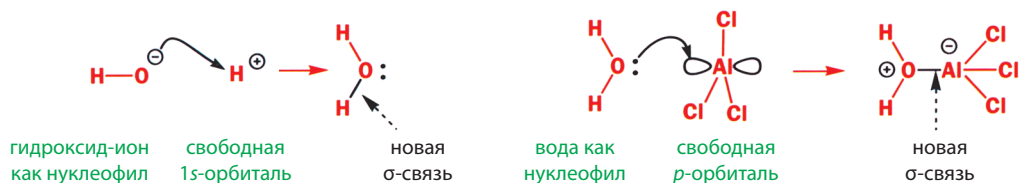
Нуклеофилы могут отдавать электроны (в порядке предпочтения) неподеленной пары,  $\pi$ -связи и даже  $\sigma$ -связи, а электрофилы могут принимать электроны (снова в порядке предпочтения) на свободную орбиталь или на разрыхляющие орбитали  $\pi$ -связи ( $\pi^*$ -орбиталь) или даже  $\sigma$ -связи ( $\sigma^*$ -орбиталь). Такие разрыхляющие орбитали имеют достаточно низкую энергию, чтобы участвовать в реакции, если связь сильно поляризована вследствие большой разности электроотрицательностей атомов, или в случае неполяризованной связи, если эта связь слабая.

Углеводородный скелет органических молекул нереакционноспособен. Функциональные группы, такие как  $\text{NH}_2$  и  $\text{OH}$ , проявляют нуклеофильные свойства, поскольку они имеют несвязывающие неподеленные пары электронов. Карбонильные соединения и алкилгалогениды проявляют электрофильные свойства, так как у них есть низкие по энергии НСМО ( $\pi^*$  для  $\text{C}=\text{O}$  и  $\sigma^*$  для  $\text{C}-\text{X}$  соответственно).

## Химики-органики используют изогнутые стрелки для представления механизмов реакций

Вы уже видели несколько примеров использования изогнутых стрелок и в общем представляете себе, что это означает. Изображение механизмов органических реакций с помощью подобных стрелок исключительно важно. Поэтому вы должны быть совершенно уверены, что действительно правильно усвоили, что означают изогнутые стрелки и как их использовать при интерпретации механизмов реакций и структурных формул.

**Изогнутая стрелка** изображает *действительное передвижение пары электронов* с занятой орбитали на свободную. Представьте себе, что изогнутая стрелка как бы забрасывает пару электронов, как альпинист забрасывает веревку с крюком на конце с того места, где он находится, в то место, куда он хочет подняться. В простейших случаях результатом такого движения



должно быть образование связи между нуклеофилом и электрофилом. Далее приведены два примера, которые мы уже встречали ранее, где неподеленная пара электронов переносится на свободную атомную орбиталь.

Обратите внимание на точное положение изогнутых стрелок, так как ценность представления механизмов реакции с их помощью заключается именно в точности и общем характере его использования. Стрелка всегда начинается на источнике перемещаемых электронов, т. е. на участвующей в реакции занятой орбитали. Острые стрелки показывают точку назначения пары электронов. В приведенных примерах это новые связи между кислородом и водородом или кислородом и алюминием. Острые стрелки должны быть помещены в точку на линии между двумя атомами, между которыми образуется новая связь.

Когда нуклеофил атакует разрыхляющую орбиталь, например слабую связь Br–Br (этот пример мы только что обсуждали), следует использовать две стрелки: одна показывает образование новой связи, а вторая – разрыв старой.



Стрелка, показывающая образование новой связи, точно такая же, какая использовалась ранее, однако стрелку, показывающую разрыв связи, вы видите впервые. Эта стрелка наглядно демонстрирует, что два электрона связи Br–Br переходят к одному ее концу (атому брома), что превращает его в анион. Эта стрелка должна начинаться в центре разрывающейся связи, а ее конец должен быть направлен к атому (в данном случае атому брома) на конце этой связи. В качестве другого примера, где используются стрелки, показывающие образование и разрыв связей, здесь изображена атака основания на сильной кислоты HBr основанием.



Не важно, какова кривизна стрелки, будут ли эти стрелки нарисованы выше или ниже соответствующей связи, по одну сторону от нее или по разные, а также какова их длина. Важно, чтобы они начинались и заканчивались в нужных местах, чтобы при взгляде на эти схемы каждый мог точно определить, что происходит с молекулами в ходе реакции, для которой эти стрелки нарисованы. Например, реакцию между аммиаком и HBr можно изобразить и по-другому:

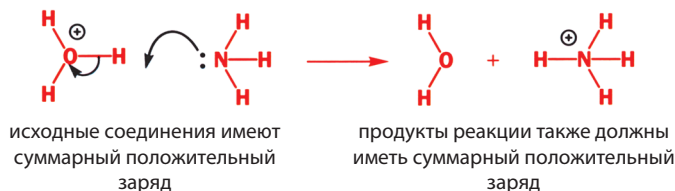


### Заряд сохраняется на каждой стадии реакции

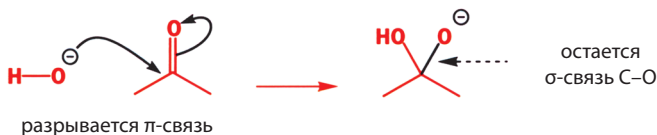
Во всех рассмотренных выше примерах реагировали нейтральные молекулы, а образовывались заряженные частицы. Поскольку исходные соединения не

► Некоторые химики предпочитают помещать конец стрелки посередине между атомами, но для большей ясности и информативности мы предпочитаем помещать конец стрелки ближе к атому, с которым образуется новая связь. Для приведенных здесь примеров оба способа дают одинаково ясное представление, и различие минимально. Как мы увидим позднее, в более сложных ситуациях предлагаемый нами способ помогает избежать какой-либо неоднозначности в интерпретации, и именно его мы будем использовать в данной книге.

имели суммарного заряда, его не должно быть и в продуктах реакции. Если мы начинали с нейтральных молекул и получили катион, то должен также образоваться и анион. Заряд не может возникнуть или исчезнуть. Если исходные соединения имеют суммарный заряд (плюс или минус), этот заряд должен сохраниться и в продуктах реакции.



Если разрывается только  $\pi$ -связь, а  $\sigma$ -связь сохраняется, то на схеме также должно быть показано, что  $\pi$ -связь разорвалась, а  $\sigma$ -связь осталась неизменной. Именно это происходит в тех случаях, когда нуклеофил атакует электрофильную карбонильную группу. Как и для разрывающейся  $\sigma$ -связи, стрелка начинается в середине  $\pi$ -связи, а ее конец помещается на более электроотрицательном атоме (в данном случае это кислород, но никак не углерод).



В этом случае исходные реагенты имеют суммарный отрицательный заряд, который сохраняется в продукте реакции в виде окси-аниона. Заряд пропадает на гидроксидном атоме кислорода, поскольку, прореагировав, он делит свою пару электронов с карбонильным атомом углерода, но появляется на карбонильном атоме кислорода, на котором в результате реакции локализованы два электрона бывшей  $\pi$ -связи C=O.

Донором электронов могут выступать и  $\pi$ -связь, и  $\sigma$ -связь. Реакция алкена с HBr – простой пример реакции, в которой нуклеофилом является  $\pi$ -связь C=C. Первая стрелка (на нуклеофиле) начинается с середины  $\pi$ -связи и направлена в пространство между одним из атомов углерода и атомом водорода молекулы HBr. Вторая стрелка (на электрофиле) переносит электроны  $\sigma$ -связи H–Br на атом брома с образованием бромид-иона. Именно такие и подобные им реакции заставляют нас рассматривать двойную связь алкенов как функциональную группу, а не только как часть скелета органической молекулы.

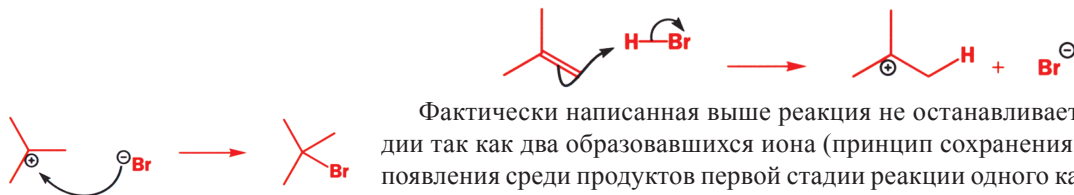


Обратите внимание, что важно нарисовать два реагента в правильной взаимной ориентации, так как оба они являются несимметричными, а мы должны с помощью стрелок наглядно показать, какой именно атом двойной связи алкена реагирует и с каким атомом молекулы HBr. Если мы нарисуем ту же схему иным образом, то неизбежно возникнут трудности при описании механизма реакции. Ниже приведен пример такого менее удачного рисунка.



■ Мы выделили на этой схеме атом водорода, который был частью HBr. Это делать не обязательно, но в данной ситуации кажется логичным показать, что из всех присутствующих в реагентах атомов водорода в реакции принимает активное участие именно этот. Это еще один пример, когда имеются причины не придерживаться одного из принципов изображения структур, данных в гл. 2.

Если вдруг вы поняли, что нарисовали схему реакции не очень удачно, то проверьте и все остальные нарисованные вами схемы и постарайтесь в дальнейшем изображать их более ясно. Изображение механизмов – особая задача, требующая опыта: нарисуйте механизм, посмотрите, как он выглядит, а если что-то неясно, нарисуйте снова более ясно. Один из способов избежать ошибки – использовать изогнутые стрелки, которые проходят через реагирующий атом, что выглядит примерно так:



Фактически написанная выше реакция не останавливается на этой стадии так как два образовавшихся иона (принцип сохранения заряда требует появления среди продуктов первой стадии реакции одного катиона и одного аниона) теперь соединятся друг с другом и образуют конечный продукт. Последняя стадия совершенно очевидна: анион является нуклеофилом, а катион, имеющий свободную  $p$ -орбиталь, – электрофилом.

Реакция между алкеном и  $\text{HBr}$  протекает в два этапа: образование ионов и их рекомбинация. Подобным образом протекают многие реакции. Обычно два подпроцесса, составляющих суммарную реакцию, называют **стадиями**, т. е. говорят о «первой стадии» и «второй стадии» реакции, а появившиеся на нашей схеме ионы называют **интермедиатами**, поскольку они образуются в ходе первой стадии и расходятся в процессе второй. Различные интермедиаты мы обсудим в последующих главах (см., например, гл. 17 и 19).

Когда  $\sigma$ -связь выступает в качестве нуклеофила, электроны также должны перейти к одному из концов  $\sigma$ -связи, где они и образуют новую связь с электрофилом. Вернемся к одному из рассмотренных выше примеров, к реакции борогидрида натрия ( $\text{NaBH}_4$ ) с карбонильным соединением, и завершим схему механизма этой реакции. В этом случае один из атомов (атом водорода) отрывается от остальной части аниона  $\text{BH}_4^-$  и образует связь с карбонильным соединением. В данной реакции  $\text{НСМО}$  электрофила – это, конечно,  $\pi^*$ -орбиталь двойной связи  $\text{C}=\text{O}$ .



Стрелка на нуклеофиле должна начинаться на середине разрывающейся связи и показывать, какой именно атом переносится к электрофилу. Вторую стрелку на этой схеме мы уже видели ранее. Здесь снова можно использовать стрелку, проходящую через атом водорода, чтобы стало ясно, что именно эта  $\sigma$ -связь выступает как нуклеофил. При этом следует показать, что нуклеофильный центр находится на атоме водорода, а не бора.



Эта реакция также протекает в две стадии, причем окси-анион является интермедиатом, а не продуктом реакции. Реакция обычно проводится в воде, и окси-анион реагирует с молекулой воды, отрывая от нее протон.



В гл. 6 мы подробно обсудим эту реакцию восстановления карбонильных соединений борогидридом натрия ( $\text{NaBH}_4$ ).

### Разложение молекул

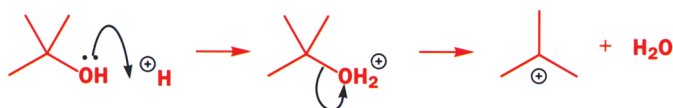
До сих пор мы описывали реакции, в которых две молекулы взаимодействуют друг с другом. Многие реакции, однако, принципиально отличаются от этих процессов. Они представляют собой спонтанное разложение молекулы без всякого содействия со стороны какой-либо другой молекулы. В таких реакциях нет электрофилов и нуклеофилов. Обычно в такой реакции слабая, часто поляризованная  $\sigma$ -связь разрывается с образованием двух новых молекул или ионов. Простым примером может служить диссоциация сильной кислоты  $\text{HX}$ .



В органической химии наиболее известным примером такой реакции является самопроизвольное разложение солей диазония (соединений, содержащих группу  $\text{N}_2^+$ ). Оно протекает очень легко, поскольку один из продуктов этой реакции, газообразный азот, очень устойчив. При этом не столь важна природа группы  $\text{R}$  (алкил или арил)<sup>1)</sup>; эта реакция самопроизвольно протекает уже при комнатной температуре.



На этой стадия реакция, конечно, не заканчивается: катион  $\text{R}^+$  обладает очень высокой реакционной способностью. Что происходит в подобных реакциях, мы узнаем в гл. 17 и 19. В общем случае реакции разложения протекают в присутствии какого-либо катализатора. Важным примером может служить разложение третичных спиртов в растворе кислоты. Связь  $\text{C}-\text{O}$  молекулы спирта сама по себе не может разорваться, но после того как атом кислорода протонируется кислотой, разложение происходит.



Эта реакция включает две стадии и не заканчивается образованием алкильного катиона, так как этот ион (частный случай  $\text{R}^+$ ) реагирует далее. Положительный заряд, локализованный на атоме кислорода, а также то, что при разложении протонированного спирта в качестве второго продукта реакции образуется очень устойчивая молекула воды, способствуют разрыву сильной  $\sigma$ -связи  $\text{C}-\text{O}$ . В трех приведенных выше примерах функциональная группа, которая отрывается вместе с электронами исходной  $\sigma$ -связи ( $\text{X}$ ,  $\text{N}_2^+$ ,  $\text{OH}_2^+$ ), называется **уходящей группой**. Мы будем использовать этот термин на протяжении всей книги. Реакции самопроизвольного разложения молекул наиболее ярко демонстрируют эффективность использования изогнутых

<sup>1)</sup> Легкость разложения солей диазония на самом деле сильно зависит от природы группы  $\text{R}$  и в первую очередь от стабильности образующегося катиона  $\text{R}^+$ . Соли диазония с алкильными группами  $\text{R}$  разлагаются очень быстро, но реакция имеет некоторую энергию активации, которая тем больше, чем менее стабилен соответствующий катион. Арильные катионы существенно менее стабильны, чем алкильные, а поэтому разложение арилдиазониевых солей требует нагревания. И многие из них, например соли 4-нитрофенилдиазония (тетрафтороборат или гексафторантимонат), вполне устойчивы при комнатной температуре в течение длительного времени. — Прим. перев.



стрелок для описания движения электронов. Химическая реакция – это динамический процесс, молекулы действительно движутся, а электроны покидают одну атомную или молекулярную орбиталь, для того чтобы занять другую.

Во всех трех приведенных выше примерах уходящая группа забирает с собой оба электрона исходной  $\sigma$ -связи. Такой тип разложения называют **гетеролитическим расщеплением** или просто **гетеролизом**. Это наиболее обычный тип разложения в органической химии. Но возможен и другой способ разрыва  $\sigma$ -связи. При этом пара электронов связи переходит не к одному из двух образующих эту связь атомов, а каждый атом получает по одному электрону. Такой тип разложения называют **гомолитическим расщеплением**, так как при этом образуются две частицы с одинаковым зарядом (точнее, две нейтральные частицы). Обычно такое расщепление наблюдается, если  $\sigma$ -связь образована одинаковыми или очень близкими по свойствам атомами. Оба образующихся фрагмента имеют по одному неспаренному электрону и называются радикалами. Такой тип реакции наблюдается, например, когда газообразный бром облучают солнечным светом.

► Каждый радикал брома имеет неспаренный электрон на атомной орбитали



Слабая связь Br–Br разрывается с образованием двух **радикалов** брома. Этот процесс можно представить двумя изогнутыми стрелками, на конце которых имеется только один зубчик (своеобразным «рыболовным крючком»), чтобы показать, что перемещается лишь один электрон. Вплоть до гл. 39 (т. 3), где подробно рассматривают радикальные реакции, в данной книге вы практически не увидите подобных стрелок. Поэтому, при знакомстве с новой реакцией считайте, что эта реакция ионная, и используйте двухэлектронные стрелки, если только у вас нет серьезной причины предполагать противоположное.

### *Изогнутые стрелки также показывают движение электронов внутри молекул*

До сих пор для изображения механизмов использовались только одна или две стрелки на каждой стадии реакции. Но фактически не существует ограничения числа стрелок, которые можно использовать для описания химического процесса. Сейчас мы рассмотрим некоторые механизмы, для описания которых требуется три стрелки или более. Третья стрелка в таких механизмах обычно описывает движение электронов внутри реагирующей молекулы. Выше мы уже обсуждали реакцию присоединения нуклеофила к карбонильному соединению.

■ Эти механизмы будут подробнее обсуждаться в последующих главах, особенно в гл. 10.



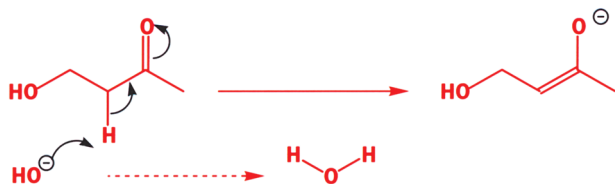
Эта реакция описывается «двухстрелочным» механизмом, но если добавить в структуру карбонильного соединения двойную связь, соединив ее  $\sigma$ -связью с атомом углерода карбонильной группы, то станет возможным присоединение нуклеофила по иному положению молекулы за счет



смещения электронов внутри молекулы, которое можно показать третьей стрелкой.

Первая стрелка от нуклеофила показывает образование новой  $\sigma$ -связи, последняя – разрыв карбонильной  $\pi$ -связи, а средняя только перемещает  $\pi$ -связь C–C внутри молекулы. Посмотрев на строение продукта реакции, вы увидите, что оно однозначно предсказывается с помощью этих стрелок. Центральная стрелка начинается в середине  $\pi$ -связи и заканчивается в середине  $\sigma$ -связи. Она описывает только смещение электронов внутри молекулы, которое превращает исходную  $\pi$ -связь в  $\sigma$ -связь, а исходную  $\sigma$ -связь – в  $\pi$ -связь. В гл. 10 мы подробнее обсудим такой тип реакций.

Некоторые механизмы могут включать две стадии реакции, для описания каждой из которых необходимы три стрелки. Ниже приведена первая стадия одной такой реакции. Посмотрите, сможете ли вы понять смысл каждой стрелки, не заглядывая в следующий абзац, где дано объяснение.

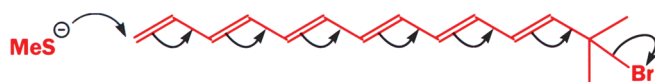


Стрелка от гидроксид-иона к атому водорода показывает, что этот атом удаляется из молекулы в виде протона и образуется новая связь O–H в молекуле воды. Центральная стрелка перемещает электроны связи C–H на связь C–C, в результате чего последняя становится  $\pi$ -связью. Третья стрелка показывает, что происходит поляризация карбонильной  $\pi$ -связи, сопровождающаяся образованием в качестве продукта окси-аниона. В этой реакции также выполняется принцип сохранения заряда: анион превращается в анион. Фактически этот «продукт» является лишь интермедиатом, а для описания механизма второй стадии реакции также необходимо использовать три стрелки.

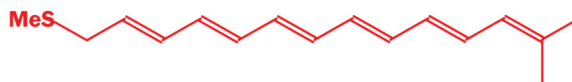
Первая стрелка, начинаясь на атоме кислорода окси-аниона, воссоздает в молекуле карбонильную группу, вторая стрелка показывает перемещение  $\pi$ -связи внутри молекулы, а третья стрелка описывает разрыв  $\sigma$ -связи C–O с отщеплением гидроксид-иона как одного из продуктов реакции. Более подробно такой тип реакций мы обсудим в гл. 19 и 27 (т. 2).



В основном с целью развлечь вас, мы завершаем этот раздел описанием механизма, требующим использования восьми стрелок. Попробуйте нарисовать продукт этой реакции, не глядя на приведенный далее результат.



Первая стрелка образует новую  $\sigma$ -связь C–S, последняя разрывает  $\sigma$ -связь C–Br, а все остальные показывают движение  $\pi$ -связей внутри молекулы. Следовательно, продуктом реакции является



Мы не будем обсуждать эту реакцию в книге! Мы привели ее только для того, чтобы показать, что если вы поняли принцип использования изогнутых стрелок, то сможете легко понять даже очень сложные механизмы. Теперь мы можем подвести итог тому, чему научились в деле интерпретации механизмов, нарисованных кем-то другим.

### Подведем итоги: что означают изогнутые стрелки?

- Изогнутая стрелка показывает движение пары электронов.
- Начало стрелки показывает источник электронной пары, которая должна занимать занятую орбиталь (ВЗМО).
  - Эта пара может быть, например, свободной парой электронов, парой электронов  $\pi$ -связи или  $\sigma$ -связи.
- Острые стрелки показывают место, куда перемещается пара электронов. Это может быть:
  - электроотрицательный атом, способный нести отрицательный заряд (уходящая группа),
  - свободная орбиталь (НСМО), когда образуется новая связь,
  - разрыхляющая орбиталь ( $\pi^*$  или  $\sigma^*$ ), когда эта связь разрывается.
- Суммарный заряд всегда сохраняется в ходе реакции. Проверьте, выполняется ли это правило для написанных вами продуктов реакции.

А теперь самое время обратиться к задачам 1 и 2 в конце этой главы, чтобы поупражняться в интерпретации механизмов.

### Нарисуйте сами схемы механизмов, используя изогнутые стрелки

Изогнутые стрелки нужно рисовать очень тщательно! Главное, чтобы они начинались там, где находится пара электронов, и заканчивались там, куда эта пара перемещается. Причем рисовать изогнутые стрелки нужно так, чтобы не получилось бессмысленных структур. Это звучит очень просто – собственно, так оно и есть, – но вам потребуется некоторая практика. Сначала рассмотрим реакцию, продукты которой известны, например реакцию трифенилфосфина с метилиодидом.



Первое, на что необходимо обратить внимание, – новая связь образуется между атомом фосфора и метильной группой, а связь углерод – йод разрывается. Стрелки показывают движение электронных пар, *но не атомов*, поэтому реагенты сразу должны быть нарисованы на достаточно близком расстоянии, удобном для рисования новых связей. Ведь молекулы, прежде чем они прореагируют, должны столкнуться. Вначале нарисуем две молекулы так, чтобы атомы, между которыми образуется новая связь, были расположены рядом друг с другом. Затем нарисуем связи, которые принимают участие в реакции (т. е. заменим MeI подходящей химической структурой).



Теперь зададимся вопросом, какая из этих молекул является электрофилом, а какая – нуклеофилом (и почему)? Атом фосфора имеет неподеленную пару электронов, а атом углерода – нет, поэтому нуклеофилом должен быть

$\text{Ph}_3\text{P}$ , а связь  $\text{C}-\text{I}$  в  $\text{MeI}$  – электрофилом. Все, что нам остается сделать, это нарисовать стрелки.



Конечно, это был совсем простой механизм, но все же вы должны быть довольны, если вам удалось правильно изобразить его с первого раза.

### Внимание! В, С, N или О могут иметь максимум 8 электронов

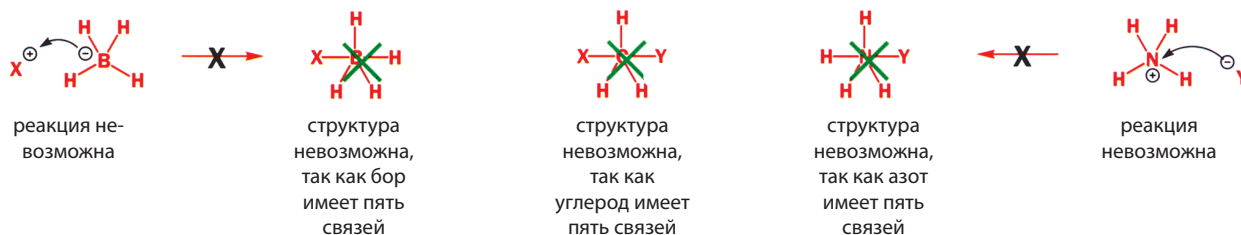
Теперь необходимо рассказать о том, что ранее не обсуждалось, но всегда подразумевалось. Большинство атомов в органических молекулах, если они не несут положительного заряда, имеют полностью заполненную валентную электронную оболочку (2 электрона для водорода и по 8 для углерода, азота и кислорода). Поэтому если с одним из этих элементов образуется новая связь, одна из ранее существовавших связей должна разорваться. Предположим, что вы только «добавите»  $\text{Ph}_3\text{P}$  к  $\text{MeI}$  в этом последнем примере, не разрывая связь  $\text{C}-\text{I}$ . Что при этом получится?



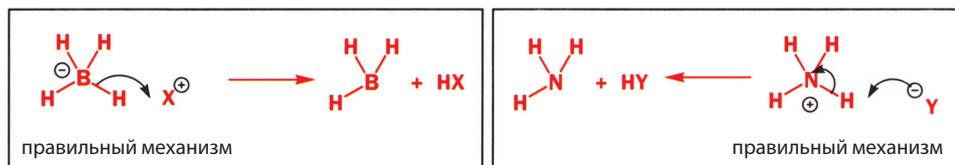
Такая структура не может существовать, так как углерод не может иметь пять связей, поскольку в этом случае на его  $2s$ - и  $2p$ -орбиталях пришлось бы разместить 10 электронов. Но этих орбиталей только четыре ( $2s$ ,  $2p_x$ ,  $2p_y$  и  $2p_z$ ), и на каждой может находиться максимум 2 электрона. Следовательно, углерод может иметь на этих орбиталях максимум 8 электронов, т. е. образовывать максимум четыре связи.

- Если новая связь образуется с незаряженным атомом H, C, N или O, то на той же стадии реакции должна разрываться одна из существующих связей.

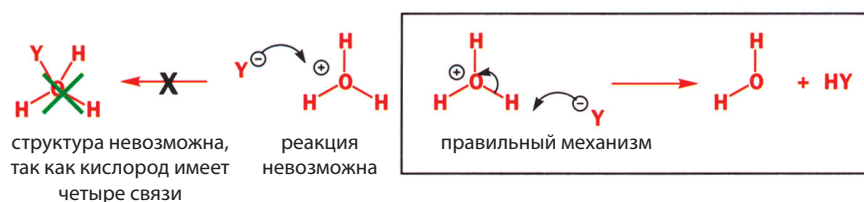
А что делать в тех случаях, когда полностью заполненную электронную оболочку имеет заряженный атом? Так как  $\text{BH}_4^-$  и  $\text{NH}_4^+$  изоэлектронны метану и имеют по четыре  $\sigma$ -связи, а следовательно, 8 электронов, новые связи не могут быть образованы в этих ионах ни с атомом В, ни с атомом N. Следующие механизмы, включающие стадии присоединения, неверны, поскольку в анионе  $\text{BH}_4^-$  у атома бора нет неподеленной пары электронов, а в катионе  $\text{NH}_4^+$  у атома азота нет свободной орбитали.



Реакции  $\text{BH}_4^-$  всегда протекают с потерей  $\text{H}^-$  и пары электронов, при этом связь  $\text{BH}$  реагирует как нуклеофил, а реакции  $\text{NH}_4^+$  всегда идут с потерей  $\text{H}^+$  без пары электронов при этом связь  $\text{NH}$  реагирует как электрофил.



Аналогично, нуклеофилы не атакуют частицы, подобные  $\text{H}_3\text{O}^+$ , по атому кислорода, даже несмотря на то, что формально положительный заряд локализован именно на атоме кислорода. Реакция идет по одному из протонов, и это также нейтрализует положительный заряд. Иначе говоря, ион  $\text{H}_3\text{O}^+$  является кислотой (электрофилен по водороду) и не электрофилен по кислороду.



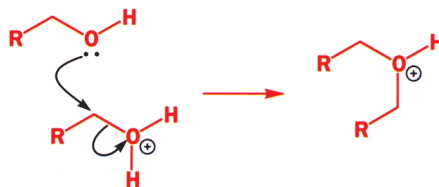
Рассмотрим простой пример. Первичные спирты превращаются в симметричные простые эфиры в растворе кислоты. Предложите механизм этого катализируемого кислотой превращения одной функциональной группы в другую.



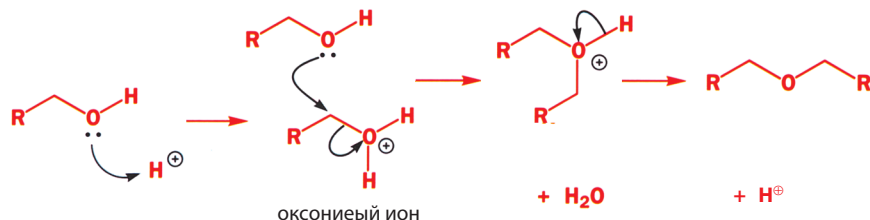
Реакция должна начинаться с протонирования какой-то частицы, и единственным кандидатом для этого является атом кислорода, поскольку только он имеет неподеленную пару электронов. В результате мы получаем типичный оксониевый ион, в котором атом кислорода имеет три связи и заполненную электронную оболочку с 8 электронами.



Для образования простого эфира должно произойти присоединение второй молекулы спирта, но на этой стадии положительно заряженный атом кислорода не может быть атакован нуклеофильной группой  $\text{OH}$ . Вторая молекула способна атаковать протон, связанный с атомом кислорода первой молекулы, но при этом образуются те же самые молекулы, что и до реакции. Но если вместо этого она атакует атом углерода первой молекулы, то от углерода отщепится молекула воды, выступающая в качестве уходящей группы, и образуется новый оксониевый ион.



Наконец, отщепление протона от этого нового оксониевого иона приведет к образованию эфира. Здесь механизм реакции включает три стадии, но две из них описывают только перенос протона в растворе кислоты, поэтому интерес представляет лишь вторая стадия. Ниже дан полный механизм этого процесса.



### Рисуем механизм двухстадийной реакции образования циангидрина

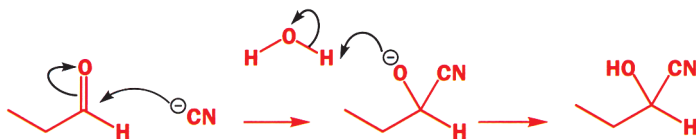
Теперь рассмотрим несколько более сложный пример. Цианид натрия присоединяется к простому альдегиду в водном растворе и образуется **циангидрин**; подробнее эти реакции мы обсудим в гл. 6.



Способ, которым представлена здесь эта реакция, вскоре станет для вас привычным. Сначала рисуют исходные органические вещества, затем над стрелкой указывается реагент, а под стрелкой – растворитель. Теперь нужно разобраться, что происходит в этой реакции. NaCN – твердое ионное вещество, поэтому истинным реагентом должен быть цианид-ион. Этот анион и есть нуклеофил, а карбонильная группа должна быть электрофилом. Попытаемся теперь написать механизм этой реакции.



Получается вроде неплохо, но пока не ясно, какой продукт образуется в этой реакции. Следовательно, должна быть вторая стадия, в ходе которой промежуточный окси-анион отрывает протон от некоторого источника протонов. Единственным источником протона в данном случае является растворитель, вода, поэтому мы можем написать:



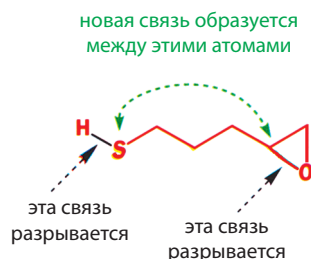
Это полная схема механизма, и, глядя на нее, мы можем даже предсказать условия для протекания реакции. На второй стадии реакции необходим протон, а вода – не очень хороший донор протонов. Поэтому в данном случае желательно использовать слабую кислоту в качестве катализатора.



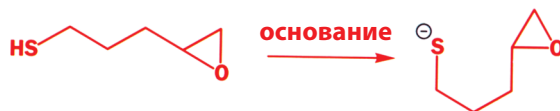
А вот вам реальный тест. Сумеете ли вы написать механизм приведенной ниже реакции?



Пусть вас не пугает то, что вы еще ничего не знаете о химических свойствах трехчленных циклов, а также о принимающих участие в этой реакции функциональных группах SH и циклическом простом эфире. Попробуйте все же написать механизм этой реакции. Важно, что вы уже достаточно подготовлены для этого. Именно таким путем вы сможете многому научиться. Вначале задайте себе вопрос: какая связь в данной реакции образуется, а какая – разрывается? Ясно, что здесь разрывается связь S–H, а образуется новая связь S–C. Кроме того, разрывается одна из связей C–O трехчленного цикла, а основная углеродная цепь остается неизменной. Чтобы продемонстрировать все это, мы можем использовать разные возможности, один из вариантов показан на полях.



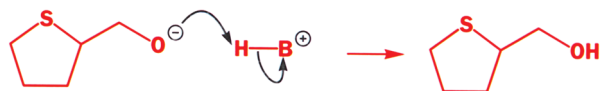
Далее анализ можно продолжить разными путями. Зададимся вопросом: что разрывает связь S–H? Это должно делать основание, так как основание удаляет протон. Отметим, что реакция не сможет осуществиться, если атом серы будет находиться вдали от трехчленного цикла (поскольку невозможно соответствующее столкновение). Поэтому необходимо изобразить молекулу так, чтобы эти атомы сблизились и реакция стала возможна.



Теперь напомним механизм реакции. Это легко сделать, если вы предварительно обдумали его основные особенности. Анион серы должен быть нуклеофилом, а связь C–O в трехчленном цикле – электрофилом. Итак, приступим!



Но получившийся анион не может быть продуктом реакции, поэтому мы должны добавить к окси-аниону протон. Откуда можно взять протон? Это должен быть протон, который первоначально был удален основанием, так как другого протона нет в реакционной системе. Обозначим буквой В основание, а  $\text{BH}^+$  – основание вместе с оторванным протоном.



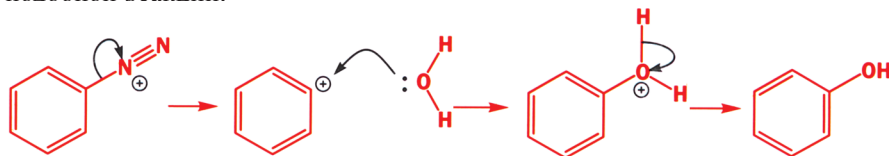
Схема, нарисованная вами, возможно, пока выглядит не столь красиво, как в книге. Но, если механизм написан правильно, вы можете гордиться собой. Эта была трехстадийная реакция между соединениями, химические свойства которых вы не знали. Тем не менее вы смогли написать ее механизм. Кстати, использовали ли вы при этом цветные стрелки? Мы используем стрелки черного цвета на красной диаграмме, но цвет не важен: главное – выделить стрелки. И вам мы предлагаем изображать стрелки любым цветом, который бы контрастировал с обычными чернилами.

### Пуш-пульный механизм

В каждой стадии химической реакции электроны перетекают от места, обогащенного электронами, к месту, где имеется дефицит электронов. Рисуя механизм, следите за тем, чтобы электроны перетекали только в одном направлении, чтобы не было точки, где электронные потоки встречаются, или точки, из которой они расходятся в разных направлениях (точки дивергенции). Для этого нужно, чтобы движение электронов было согласованным. Вариант первый: неподеленная пара электронов или анион предоставляют электроны для реакции и «выталкивают» (pushed) уходящую группу. Такой механизм часто называют пуш-механизмом. Вариант второй: электрофил (катион, свободная орбиталь или разрывающаяся реакционноспособная слабая  $\pi$ - или  $\sigma$ -связь) «вытягивает» (pulled) на себя электроны. Такой механизм часто называют пул-механизмом. Это не просто абстрактное представление. Например, такая чрезвычайно реакционноспособная молекула, как газообразный фтор  $F_2$ , реагирует практически со всеми молекулами за счет разрыва связи  $F-F$ , поскольку  $\sigma$ -связь  $F-F$  очень электрофильна ( $\sigma^*$ -орбиталь  $F-F$  имеет очень низкую энергию). Ближайшим аналогом в органической химии являются, возможно, реакции карбокатионов, возникающих при разложении солей диазония.



На первой стадии электроны  $\sigma$ -связи «вытягиваются» положительным зарядом на атоме азота, и высокая стабильность уходящей группы – молекулы  $N_2$  – только способствует этому. На второй стадии свободная пара электронов «вытягивается» свободной орбиталью на атоме углерода очень реакционноспособного катиона. Даже очень слабые нуклеофилы, например вода, будут реагировать с такими катионами. Ниже показан пример подобной реакции.



Во всех предыдущих примерах первую стрелку мы рисовали от нуклеофила, аниона или свободной пары, т. е. электроны «выталкивались» вдоль цепи стрелок. Такое изображение вполне естественно. Более того, написание механизма иногда иронически называют «толканием электронов» (electron pushing, пуш). В то же время некоторые механизмы легче понять в терминах «вытягивания электронов» (electron pulling, пул). В общем, если в реакции катион, кислота или кислота Льюиса является реагентом или катализатором, то в ней, вероятно, главную роль играет пул-механизм. Если же в реакции участвуют анион или основание, то будет важнее пуш-механизм.

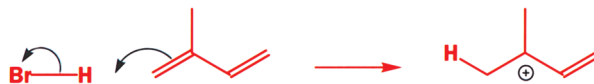
Более интересным примером механизма с «вытягиванием электронов» является реакция изопрена (2-метилбутадиена) с  $HBr$ . Продукт этой реакции – ненасыщенный алкилбромид (бромалкен).



Что происходит в этой реакции? Ясно, что  $\text{HBr}$  присоединяется к диену, в результате чего исчезает одна двойная связь. Однако остающаяся двойная связь (пока неважно, какая именно из двух исходных двойных связей) сдвигается в новое положение в середине молекулы. Как нам описывать реакцию в этом случае?  $\text{HBr}$  – сильная кислота, поэтому реакция должна начинаться с переноса протона от  $\text{HBr}$  на какой-то атома диена. Какой именно? Рассмотрев продукт, видим, что один из атомов углерода несет дополнительный атом водорода. Значит, протонирование прошло именно по этому атому углерода.



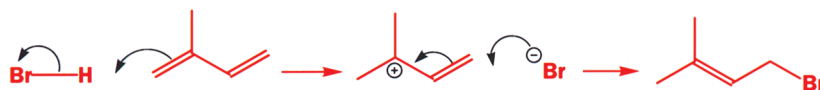
Единственное изменение числа атомов водорода наблюдается в левой части молекулы. Там появляется дополнительный атом водорода, поэтому мы должны добавить протон из  $\text{HBr}$  именно к этому атому. Орбиталь с наивысшей энергией на этом атоме углерода представляет собой не слишком реакционноспособную  $\pi$ -связь алкена, которая выступает в качестве нуклеофила. На самом деле электроны  $\pi$ -связи будут вытягиваться реакционноспособным  $\text{HBr}$ .



В принципе можно и не выделять атом водорода, присоединившийся на этой стадии, но, конечно, необходимо поместить положительный заряд на центральный атом углерода, который потерял электроны. Теперь нужно присоединить бромид-ион (второй продукт первой стадии) к образовавшемуся катиону. Однако если атака будет идти по тому атому углерода, который несет на нашей схеме положительный заряд, то мы не получим продукта реакции нужного строения. Следовательно, необходимо передвинуть оставшуюся двойную связь вдоль молекулы на стадии присоединения бромид-иона. На этой стадии также работает пул-механизм, так как нестабильный положительно заряженный атом углерода вытягивает на себя электроны двойной связи.



Таким образом, это двухстадийная реакция, причем движущей силой первой стадии является присутствие кислоты – сильного электрофила, а на второй стадии – эффект высокоэлектрофильного атома углерода. Ниже приведен полный механизм реакции.



Далее в виде набора рекомендаций обобщены некоторые важные дополнительные приемы, которые мы использовали в этом разделе.

### **Дополнительные рекомендации для самостоятельного написания механизмов реакций**

- Выясните структуры всех исходных веществ, вызывающих сомнения, например, определите, являются ли они солями или ковалентными соединениями.
- Определите, какой атом выступает как нуклеофильный центр, а какой – как электрофильный.
- Определите, как в вашем механизме будут перемещаться электроны (пуш-пульный механизм).
- Отметьте неподеленные пары электронов на нуклеофильном атоме.
- Изогнутые стрелки всегда направляйте в одном направлении. Они никогда не должны располагаться навстречу друг другу.
- Образуя новую связь с H, C, N или O, на той же стадии всегда разрывайте одну из существующих связей.
- Рисуйте стрелки цветными, чтобы выделить их на рисунке.
- Четко отмечайте заряды на реагентах и интермедиатах.
- Убедитесь, что суммарный заряд сохраняется в предложенной вами схеме механизма.

Для начала вы узнали достаточно о том, как использовать изогнутые стрелки. Но как и при освоении вождения машины, для того чтобы хорошо научиться изображать механизмы реакций, нужна практика, практика и еще раз практика.

### **Изогнутые стрелки крайне необходимы для изучения органической химии**

Изогнутые стрелки можно применять для объяснения взаимосвязей между строением исходных веществ и продуктов с их реакционной способностью для огромного числа органических реакций независимо от их сложности. При умелом и правильном использовании они позволяют предсказать возможные результаты неизвестных процессов, а следовательно, помогают разрабатывать новые синтетические реакции. Это мощный инструмент для углубления понимания органической химии и развития химического мышления, а поэтому чрезвычайно важно освоить его. Изогнутые стрелки – динамический язык описания механизмов органических реакций, который мы будем использовать во всех последующих главах этого учебника.

Существует и другая не менее важная причина, чтобы научить вас пользоваться языком изогнутых стрелок именно сейчас, пока вы еще не начали систематически изучать различные типы органических реакций. Большинство «различных реакций» вовсе не так сильно различаются, поскольку протекают с участием полярных молекул или даже ионов. Следовательно, в них участвуют нуклеофилы и электрофилы, а для их описания можно использовать двухэлектронные стрелки. Типов органических нуклеофилов и электрофилов, которые и участвуют во всех «различных реакциях», не так уж много. Каждый, кто понимает и умеет изображать механизмы, немедленно обнаружит очевидное сходство между казалось бы не связанными между собой реакциями. В результате число разных типов реакций существенно уменьшится.

Изображение механизмов с помощью изогнутых стрелок в чем-то напоминает езду на велосипеде. Пока не научишься, часто падаешь, но освоившись, начинаешь понимать, насколько это просто и удобно, и кажется непонятным, как можно было обходиться без этого раньше. Вам еще предстоит научиться пересекать запруженные улицы и разбираться в сложных уличных пробках, но основные навыки езды при этом остаются теми же.

Если вы все еще чувствуете, что изображение механизмов вызывает у вас сложности, следуйте приведенному ниже руководству, где перечислены все действия «шаг за шагом». Усвоив основные идеи, можно будет и не придерживаться его в деталях.

### ***Руководство по изображению механизмов с помощью изогнутых стрелок***

1. Нарисуйте структуры исходных веществ в виде ясных и понятных формул, используя рекомендации, данные в гл. 2. Убедитесь, что вы понимаете, какие реагенты и растворители используются в данной реакции. Например, если реакция проводится в присутствии основания, то определите, будет ли какое-нибудь соединение существовать в виде аниона.
2. Внимательно изучите исходные вещества и продукты реакции и определите, что же произошло в ходе реакции. Какие новые связи образовались? Какие связи разорвались? Что присоединилось и что, напротив, отщепилось? Произошло ли перемещение связей внутри молекулы?
3. Идентифицируйте нуклеофильные центры в молекулах реагентов и определите, какой из них наиболее нуклеофилен. Затем идентифицируйте присутствующие электрофилы и определите, какой из них наиболее электрофилен.
4. Если ясно, что комбинация двух центров ведет к продуктам реакции, то нарисуйте реагенты так, чтобы нуклеофильный и электрофильный центры располагались на расстоянии, удобном для изображения связывания между ними. При этом не забывайте, что угол атаки нуклеофила должен более или менее правильно отражать взаимодействие орбиталей, участвующих в реакции. Расставьте заряды на реагентах.
5. Нарисуйте изогнутую стрелку от нуклеофила к электрофилу. Она должна начинаться на занятой орбитали или на отрицательном заряде. Для ясности присоедините хвост стрелки к соответствующей связи или заряду, а ее острием укажите положение свободной орбитали. На этой стадии нужно решить, какой способ представления – пуш или пул – вы выбираете (будете ли вы «толкать» электроны или «тянуть» их).
6. Проверьте, не появились ли лишние связи у тех атомов, где произошли изменения. Если они появились, то необходимо разорвать одну из них, чтобы не возникло нелепой структуры. Определите, какая связь разрывается. Нарисуйте изогнутую стрелку от занятой орбитали (от центра выбранной связи) и закончите ее в нужном месте.
7. Перерисуйте структуры продуктов реакции в соответствии с изогнутыми стрелками. Разорвите связи, от которых стрелки начинаются, и нарисуйте связи в тех местах, где они заканчиваются. Проверьте, как меняются заряды на индивидуальных атомах, и убедитесь, что суммарный заряд в реакции не изменился. После того как нарисованы изогнутые стрелки,

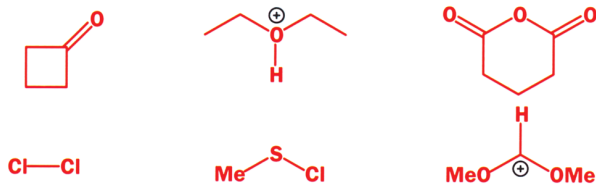
структура продукта реакции уже определена, и поздно принимать какое-то иное решение. Просто нарисуйте ее в соответствии с тем, что говорят изогнутые стрелки. Если получается неправильная структура, то это означает, что неправильно выбрано расположение изогнутых стрелок. Вернитесь назад и измените его.

8. Повторяйте шаги 5–7 до тех пор, пока не получите устойчивый продукт реакции.

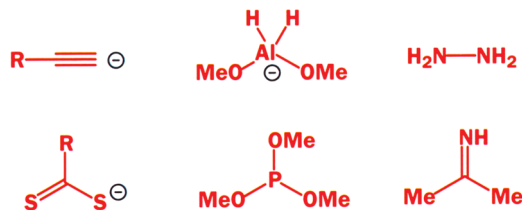
При изучении разных типов механизмов реакций, пытайтесь изображать их самостоятельно с помощью и без помощи учебника. Решите задачи в конце главы, а затем попытайтесь предложить механизмы для других известных вам реакций. Теперь в вашем распоряжении имеется средство для изображения механизмов практически всех реакций, которые вы встретите в этом учебнике (и не только здесь!) с помощью универсального графического языка органической химии.

## Задачи

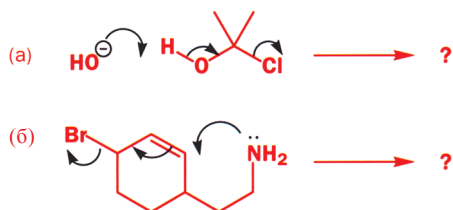
1. Каждая из приведенных ниже молекул электрофильна. Определите, на каких атомах находятся в них электрофильные центры, и напишите механизмы реакций с обобщенным нуклеофилом  $\text{Nu}^-$ , в каждом случае указывая продукт реакции.



2. Каждая из этих молекул нуклеофильна. Определите, на каких атомах находятся нуклеофильные центры в них, и напишите механизмы для реакций с обобщенным электрофилом  $\text{E}^+$ , в каждом случае указывая продукт реакции.

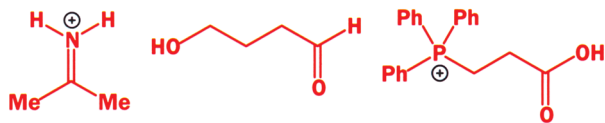


3. Завершите эти механизмы, написав в каждом случае структуры продуктов реакции.

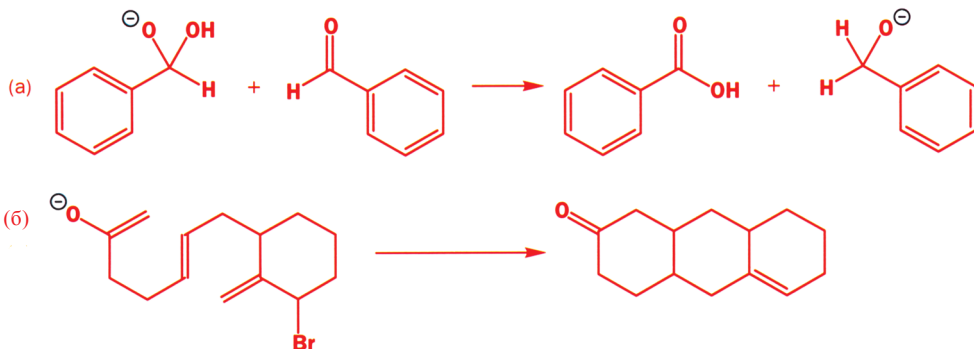




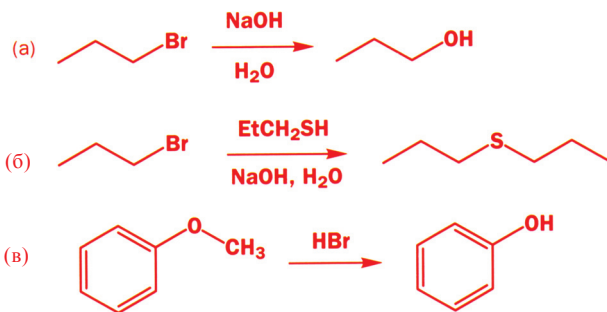
4. Каждый из этих электрофилов может реагировать с нуклеофилом по меньшей мере двумя атомами. Укажите эти атомы и напишите для каждой реакции механизм, а также строение продуктов реакции.



5. Для приведенных ниже реакций разместите на структурах исходных веществ изогнутые стрелки так, чтобы их положение соответствовало продуктам реакции.



6. Нарисуйте механизмы этих реакций. Учтите, что формулы исходных веществ, возможно, нарисованы не самым оптимальным образом.



7. Напишите механизм этой реакции.



*Подсказка.* Вначале напишите правильные структурные формулы реагентов. Помните, что  $\text{NaHCO}_3$  – соль и слабое основание. Является ли оно достаточно сильным, чтобы удалить протон? Если да, то какой именно? Затем определите, какие связи образуются, а какие разрываются. Решите, какой принцип будет здесь работать, пуш или пул – после этого изобразите стрелки. Какие другие продукты образуются в этой реакции?

# Реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе

6

## Возвращаясь к прочитанному

- Функциональные группы, включая группу  $C=O$  (гл. 2)
- Определение функциональных групп в молекуле спектроскопическими методами (гл. 3)
- Как молекулярные орбитали объясняют функциональные группы и геометрию молекул (гл. 4)
- Как и почему молекулы реагируют друг с другом; участие функциональных групп; использование изогнутых стрелок для описания реакций (гл. 5)

## Обсуждаемые проблемы

- Как и почему группа  $C=O$  реагирует с нуклеофилами
- Описание реакционной способности группы  $C=O$  с использованием молекулярных орбиталей и изогнутых стрелок
- Какие типы молекул можно получить реакциями групп  $C=O$
- Как кислые и основные катализаторы увеличивают реакционную способность группы  $C=O$

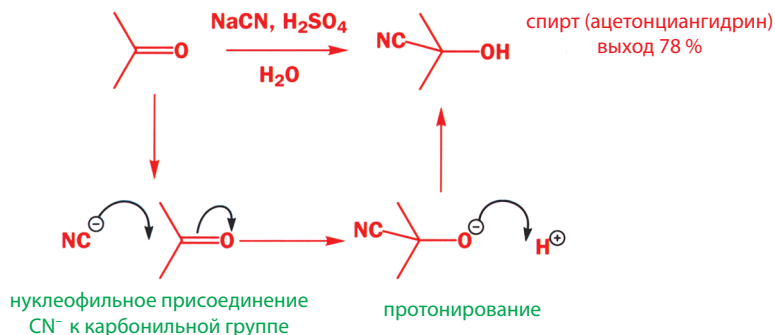
## Заглядывая вперед

- Присоединение металлоорганических реагентов (гл. 9)
- Группы  $C=O$  с сопряженной двойной связью (гл. 10)
- Как группа  $C=O$  в производных карбоновых кислот способствует протеканию реакций замещения (гл. 12)
- Реакции замещения атома кислорода группы  $C=O$  (гл. 14)

## Молекулярные орбитали объясняют реакционную способность карбонильной группы

Теперь временно забудем о большей части тех реакций, которые встречались в гл. 5; мы вернемся к ним позднее. Данная глава посвящена только одной, возможно, самой простой во всей органической химии реакции – присоединению нуклеофилов к карбонильной группе. Карбонильная группа, присутствующая в альдегидах, кетонах и многих других соединениях, без сомнения, – наиболее важная функциональная группа в органической химии. Именно поэтому мы выбрали ее первой (из всех остальных функциональных групп) для детального обсуждения.

Мы уже познакомились с реакциями нуклеофильного присоединения по карбонильной группе на сс. 157 и 164, где обсуждалась реакция цианид-иона с ацетоном, протекающая с образованием соответствующего спирта. Приведем ее здесь еще раз вместе с механизмом.



► Мы часто используем этот прием, объединяя схему реакции с ее механизмом. Реагенты и условия, указанные над стрелкой в первой строке приведенной реакции, говорят вам, как можно провести эту реакцию, а вторая строка – это путь реакции, т. е. механизм ее осуществления.

Реакция состоит из двух стадий: нуклеофильное присоединение цианид-иона к карбонильной группе и последующее протонирование промежуточного аниона. Фактически, такая последовательность – общая черта всех реакций нуклеофильного присоединения по карбонильной группе.

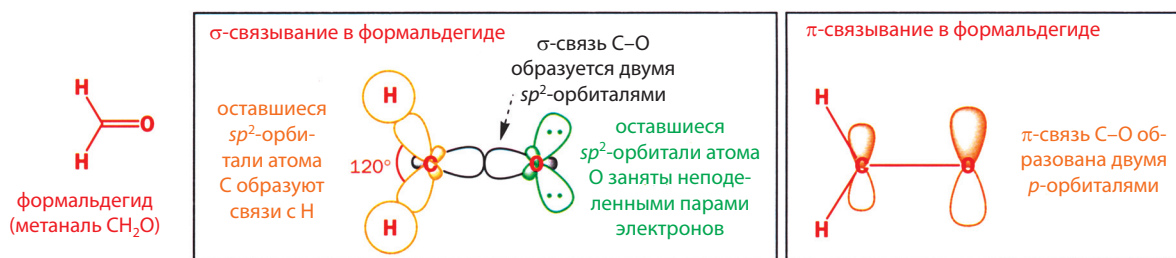
• Присоединение по карбонильной группе обычно состоит из двух стадий.

1. Нуклеофильная атака на карбонильную группу.
2. Протонирование аниона, образующегося на первой стадии.

Стадия присоединения более важна, так как в результате образуется новая  $\sigma$ -связь C–C за счет разрыва  $\pi$ -связи C=O. Стадия протонирования завершает реакцию присоединения HCN к  $\pi$ -связи C=O.

Почему цианид-ион, как и многие другие нуклеофилы, атакует карбонильную группу? Почему он атакует именно атом углерода карбонильной группы? Для ответа на эти вопросы нам необходимо детально рассмотреть структуру не только карбонильного соединения, но и орбиталей группы C=O.

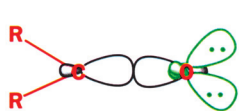
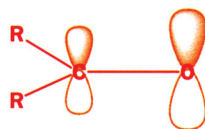
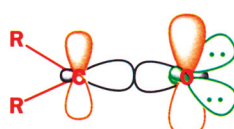
Двойная связь карбонильной группы подобно двойной связи в алкене (природу этой связи мы обсуждали в гл. 4) состоит из двух частей: одной  $\sigma$ -связи и одной  $\pi$ -связи.  $\sigma$ -Связь между двумя  $sp^2$ -гибридизованными атомами – атомом углерода и атомом кислорода – образуется при взаимодействии двух  $sp^2$ -орбиталей. Две оставшиеся  $sp^2$ -орбитали атома углерода образуют две  $\sigma$ -связи с заместителями при атоме углерода, а две  $sp^2$ -орбитали атома кислорода заселяются двумя неподеленными парами электронов.  $sp^2$ -Гибридизация означает, что карбонильная группа должна иметь плоскую геометрию, а угол между заместителями должен быть близок к  $120^\circ$ . Приведенная ниже схема иллюстрирует все сказанное для простейшего карбонильного соединения.  $\pi$ -Связь образуется при перекрывании двух оставшихся  $p$ -орбиталей, как это показано для формальдегида.



Обратите внимание, что мы нарисовали  $\pi$ -связь смещенной в сторону атома кислорода. Кислород более электроотрицателен, чем углерод, и это приводит к поляризации орбитали. Напротив, свободная разрыхляющая  $\pi^*$ -орбиталь смещена в противоположном направлении. В нее больший вклад вносит атом углерода,  $2p$ -орбиталь которого входит в эту МО с большим коэффициентом. Объединяя все эти факты, мы получаем полное описание орбиталей карбонильной группы.

Поскольку имеются два типа связывания между атомами C и O, двойная связь C=O заметно короче, чем типичная одинарная связь C–O. Она также более чем в два раза прочнее. Почему же столь прочная связь имеет такую

■ Представление о поляризации связей было введено в гл. 4, где на с. 142–143 мы обсуждали в качестве примера именно карбонильную группу.

свободная разрыхляющая  $\pi^*$ -орбитальзанятые  $\sigma$  ( $sp^2$ )-орбитали  
(в том числе неподеленные пары электронов)занятая  $\pi$ -орбиталь

полная диаграмма занятых орбиталей связи C=O

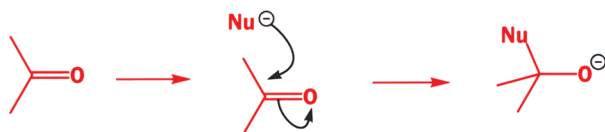
**Электроотрицательности, длины связей и энергии связей**

Энергии связей, кДж/моль		Длины связей, Å		Электроотрицательность	
C-O	351	C=O	720	C-O	1,43
				C=O	1,21
				C	2,5
				O	3,5

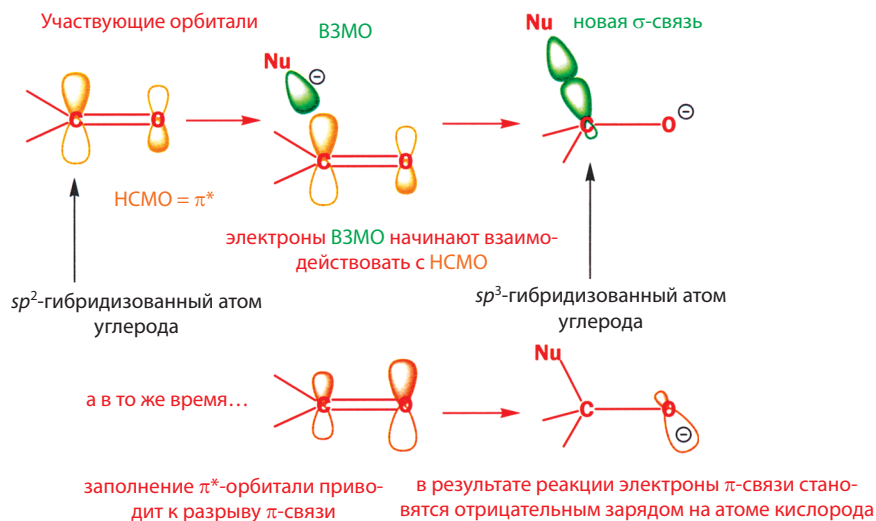
высокую реакционную способность? Причина заключается в поляризации связи C=O. В результате этого на атоме углерода появляется частичный положительный заряд. Он притягивает отрицательно заряженные нуклеофилы (например, цианид-ион), способствуя протеканию реакции. Не менее важна поляризация разрыхляющей  $\pi^*$ -орбитали в направлении атома углерода. Ведь при реакции карбонильной группы с нуклеофилом электроны переходят с ВЗМО нуклеофила (в случае цианид-иона это  $sp$ -орбиталь) на НСМО электрофила, т. е. на  $\pi^*$ -орбиталь связи C=O. Большой орбитальный коэффициент атома углерода в этой орбитали означает, что углерод вносит больший вклад во взаимодействие с ВЗМО нуклеофила и, следовательно, нуклеофил атакует именно этот атом.

Когда нуклеофил, который мы в общем виде обозначим как  $\text{Nu}^-$ , приближается к атому углерода, пара электронов на его ВЗМО начинает взаимодействовать с НСМО карбонильного соединения (разрыхляющая  $\pi^*$ -орбиталь), образуя новую  $\sigma$ -связь. Заселение разрыхляющей орбитали приводит к разрыву соответствующей связи. Поскольку в данном случае электроны заселяют разрыхляющую  $\pi^*$ -орбиталь карбонильной группы,  $\pi$ -связь разрывается, оставляя при этом  $\sigma$ -связь C–O нетронутой. Но электроны не могут просто исчезнуть. Поэтому те электроны, которые образовывали  $\pi$ -связь, перемещаются к более электроотрицательному атому этой связи – атому кислорода. В результате именно на нем локализуется отрицательный заряд, который первоначально находился на нуклеофиле. На приведенной далее диаграмме представлено все, что происходит в ходе этой реакции.

Представление с помощью изогнутых стрелок



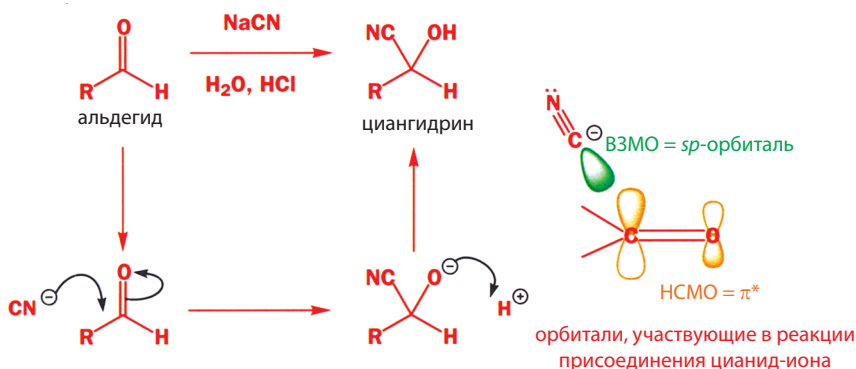
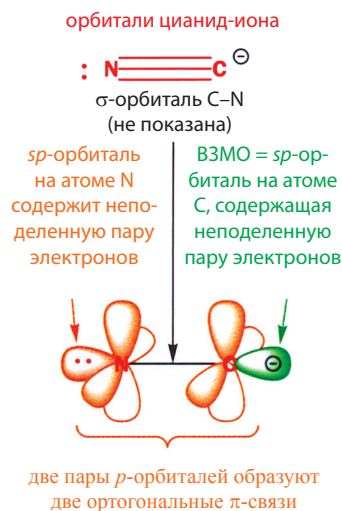
► Какая именно орбиталь нуклеофила будет ВЗМО, зависит от его природы. Позднее мы встретим примеры, в которых это будет либо  $sp$ -орбиталь, либо  $sp^3$ -орбиталь, содержащая неподеленную пару электронов, либо  $\sigma$ -орбиталь связи В-Н или связи металл-углерод. Мы вкратце обсудим свойства цианид-иона как нуклеофила; ВЗМО цианид-иона – это  $sp$ -орбиталь на атоме углерода.



Обратите внимание на то, что тригональный плоский  $sp^2$ -гибридизованный атом углерода карбонильной группы в результате реакции превращается в тетраэдрический  $sp^3$ -гибридизованный атом. Для каждого класса нуклеофилов, которые встречаются в данной главе, мы будем выделять взаимодействие ВЗМО–НСМО, определяющее протекание реакции присоединения.

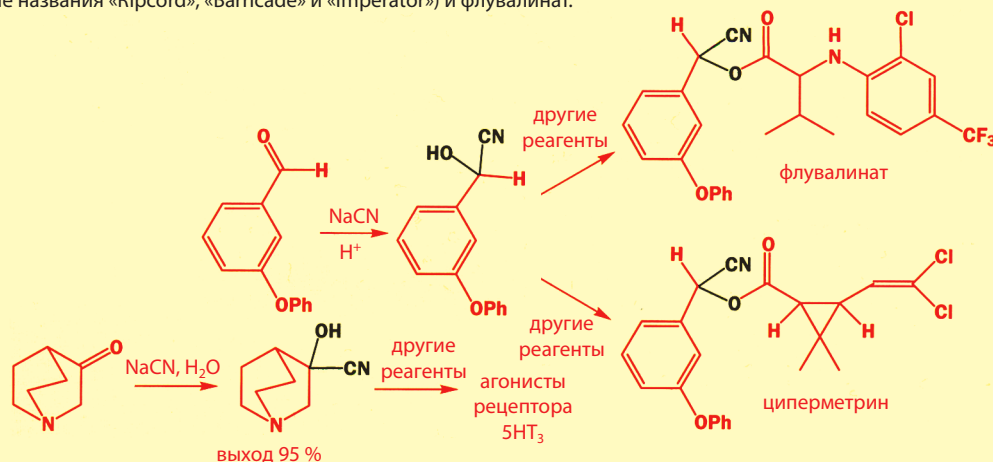
### Циангидрины – продукты реакции, образующиеся при атаке цианид-иона на альдегиды и кетоны

Рассматривая теоретические аспекты атаки карбонильной группы нуклеофилом, вернемся к реальной реакции, с которой мы начали эту главу, – к реакции образования циангидрина из карбонильного соединения и цианида натрия. Цианид-ион состоит из  $sp$ -гибридизованных атомов С и N, а его ВЗМО – это  $sp$ -орбиталь, локализованная на атоме углерода. Эта реакция представляет собой типичный пример нуклеофильного присоединения по карбонильной группе: пара электронов перемещается с ВЗМО  $CN^-$  ( $sp$ -орбиталь на атоме углерода) на  $\pi^*$ -орбиталь связи  $C=O$ . При этом электроны  $\pi$ -орбитали связи  $C=O$  перемещаются к атому кислорода. Реакция обычно проводится в присутствии кислоты, которая протонирует образующийся алкоксид-ион с образованием гидроксильной группы в качестве фрагмента сложной функциональной группы, которую называют циангидринной. Реакция протекает как с кетонами, так и с альдегидами. Ниже в общем виде показан механизм реакции с альдегидами  $RCHO$ .

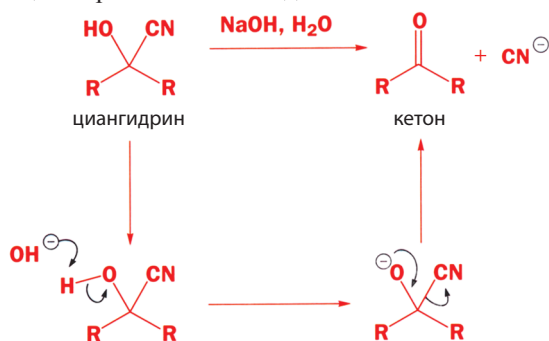


## Циангидрины в синтезе

Циангидрины – важные промежуточные соединения в органическом синтезе. Например, образование циангидринов из циклических аминокетонов является первой стадией синтеза некоторых фармакологически важных соединений, известных как агонисты рецептора 5HT<sub>3</sub><sup>1)</sup>. Их назначают пациентам при химиотерапии рака, чтобы уменьшить часто возникающие при этом приступы тошноты. Циангидрины также являются компонентами многих природных и промышленных препаратов, таких как инсектициды циперметрин (торговые названия «Ripcord», «Barricade» и «Imperator») и флувалинат.

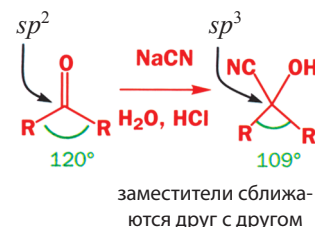


Образование циангидрина – обратимый процесс. Растворение циангидрина в воде может привести к регенерации альдегида или кетона, из которого он был получен, а водная щелочь обычно нацело разлагает циангидрины до соответствующих карбонильных соединений.



► Распад циангидринов протекает легко, потому что цианид-ион является хорошей уходящей группой. Этот тип реакций более подробно будет рассмотрен в гл. 12.

Итак, при образовании циангидрина устанавливается равновесие между исходными соединениями и продуктами реакции, а поэтому получить хорошие выходы можно только в том случае, если это равновесие сдвинуто в сторону продуктов реакции. При образовании циангидринов из альдегидов равновесие сильнее смещено вправо, чем при образовании циангидринов кетонов. Причина этого – размер групп, присоединенных к карбонильному атому углерода. При образовании циангидрина карбонильный атом углерода изменяет свою гибридизацию от  $sp^2$  до  $sp^3$ , и его валентные углы уменьшаются от  $\sim 120^\circ$  до  $\sim 109^\circ$ . В результате заместители должны заметно сблизиться друг с другом. Такое уменьшение валентных углов не вызывает серьезных трудностей в случае альдегидов, поскольку одним из заместителей является очень маленький атом водорода. Однако в случае кетонов, особенно тех, которые содержат объемные заместители, этот эффект будет препятствовать протеканию реакции. Эффекты, которые определяются размерами заместителей и возникают вследствие отталкивания между ними, называются



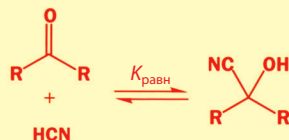
<sup>1)</sup> 5-Гидрокситриптаминового, или серотонинового, рецептора 3-го типа. – Прим. перев.

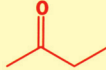


► Пространственные (стерические) затруднения – это следствие отталкивания между электронами, находящимися на всех занятых орбиталях алкильных заместителей.

**пространственными (стерическими) эффектами.** Говорят также, что силы отталкивания между объемистыми заместителями приводят к появлению в молекулах **пространственных (стерических) затруднений**.

### Некоторые константы равновесия



альдегид или кетон	$K_{\text{равн}}$
PhCHO	212
	28

### Циангидрин и маниок

Обратимость реакции образования циангидрина представляет не только теоретический интерес. В некоторых районах Африки одним из основных видов пищи является маниок. Его корни содержат значительные количества глюкозида ацетонциангидрина (глюкозидом называют ацеталь, полученный из глюкозы). Со строением глюкозы мы познакомимся в этой главе чуть позже, а сейчас просто запомните, что она стабилизирует циангидрин. Сам по себе глюкозид не ядовит, но в кишечнике человека ферменты расщепляют его с выделением HCN. Из 100 г маниока может выделиться всего 50 мг HCN, но этого достаточно, чтобы вызвать смерть человека, который поел неферментированного маниока. Однако если корни маниока растолочь в воде и дать им постоять в таком виде некоторое время, происходит ферментация. Содержащийся в маниоке фермент действует так же, как и фермент в кишечнике человека. Образовавшийся при этом HCN переходит из маниока в воду. После такой обработки маниок вполне безопасен, хотя все еще содержит определенное количество глюкозида. Некоторые болезни, распространенные в восточной Нигерии, вероятно, вызваны длительным потреблением малых доз HCN. Глюкозиды близкого строения обнаружены также в зернышках яблок и в косточках фруктов (персики или абрикосы). Некоторые любят их есть, но не стоит их есть сразу слишком много!



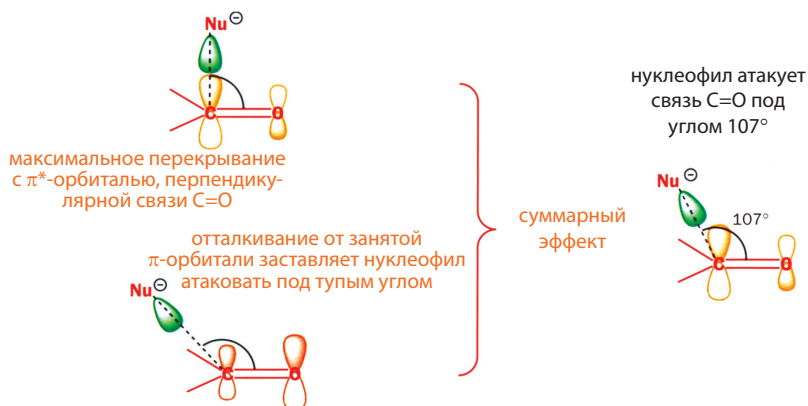
### Угол атаки нуклеофила на альдегиды и кетоны

Выше мы познакомились с последовательностью процессов, происходящих при атаке нуклеофила на C=O (взаимодействие ВЗМО и НСМО, образование новой  $\sigma$ -связи, разрыв  $\pi$ -связи), поэтому теперь несколько подробнее расскажем о *траектории* сближения нуклеофила с карбонильной группой. Нуклеофилы не только всегда атакуют именно атом углерода карбонильной группы, но они также всегда подходят к нему под определенным углом. Возможно, вам покажется странным, что нуклеофил атакует карбонильную группу не перпендикулярно к плоскости, в которой лежат атомы O, C и заместители при атоме C, а под углом примерно  $107^\circ$  к связи C=O. Это направление сближения известно как **траектория Бюрги – Дуница** (эти авторы определили угол атаки с помощью элегантного кристаллографического метода). Вероятно, такое значение угла является компромиссом. Оно обеспечивает максимально возможное перекрывание ВЗМО нуклеофила с  $\pi^*$ -орбиталью C=O.

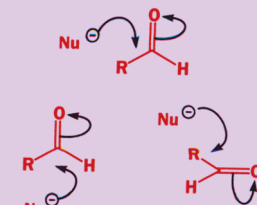
Любой фрагмент молекулы, который вызывает *пространственные затруднения*, будет сильно уменьшать скорость реакции присоединения, если он окажется на траектории Бюрги–Дуница. Это вторая причина, по которой

#### Угол Бюрги – Дуница

Бюрги и Дуниц вывели эту траекторию при изучении кристаллических структур соединений, содержащих в одной молекуле нуклеофильный атом азота и электрофильную карбонильную группу. Они установили, что, когда две эти группы подходят друг к другу достаточно близко, для того чтобы началось взаимодействие между ними, но реакция не происходит, атом азота всегда расположен на такой траектории под углом  $107^\circ$  или близким к нему. Позднее теоретические расчеты подтвердили это значение оптимального угла атаки.



Хотя сейчас мы точно знаем направление атаки нуклеофила на группу C=O, его не всегда легко воспроизвести на рисунке, где механизм реакции изображается с помощью изогнутых стрелок. Помня о траектории Бюрги–Дуница, вы имеете право нарисовать любой из показанных здесь вариантов наряду со всеми остальными.



альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны. Значение траектории Бюрги–Дуница станет еще очевиднее в гл. 34 (т. 2).

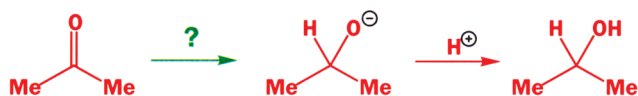
## Нуклеофильная атака альдегидов и кетонов «гидрид-ионом»

Нуклеофильная атака гидрид-иона ( $\text{H}^-$ ) как такового неизвестна. Эта частица, присутствующая в солеобразном гидриде натрия ( $\text{NaH}$ ), так мала и имеет такую большую плотность заряда, что реагирует только как основание. Причина в том, что занятая  $1s$ -орбиталь гидрид-иона идеальна по размеру для атаки связей H–X (где X может быть любым атомом) со стороны атома H за счет взаимодействия с  $\sigma^*$ -орбиталями таких связей H–X, но она слишком мала для эффективного взаимодействия с более диффузной  $2p$ -орбиталью атома углерода, дающей вклад в HСМО ( $\pi^*$ -орбиталь) группы C=O.

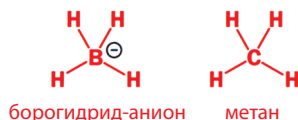


Вместе с тем присоединение  $\text{H}^-$  к атому углерода группы C=O могло бы стать очень полезной реакцией, поскольку в результате ее получают спирты. Такой процесс должен сопровождаться переходом от уровня окисления альдегида или кетона к уровню окисления спирта (см. гл. 2, сс. 53–55), а следовательно, он представляет собой реакцию восстановления. Такую реакцию нельзя осуществить действием  $\text{NaH}$ , но можно провести с помощью других соединений, содержащих нуклеофильный атом водорода.

восстановление кетона в спирт



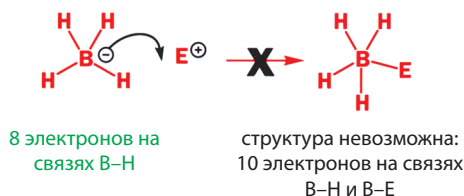
■ В гл. 4 мы рассматривали изоэлектронные частицы  $\text{BH}_3$  и  $\text{CH}_3^+$ . Здесь мы, формально говоря, добавили к обеим частицам гидрид-ион ( $\text{H}^-$ ).



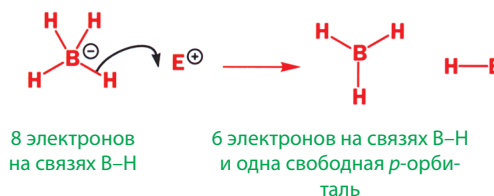
Наиболее важным из таких соединений является борогидрид натрия ( $\text{NaBH}_4$ ). Эта водорастворимая соль содержит тетраэдрический анион  $\text{BH}_4^-$ , который изоэлектронен метану, но несет отрицательный заряд, поскольку заряд ядра атома бора на единицу меньше, чем заряд ядра атома углерода.

Но будьте внимательны! Отрицательный заряд на атоме бора не означает, что на этом атоме имеется неподеленная пара электронов – ее там нет. Нельзя рисовать стрелку, указывающую образование новой связи, так, как будто она начинается на несущем этот заряд атоме бора. В этом случае вы получите соединение пятивалентного бора, где у бора должно быть 10 электронов на его внешней оболочке. Для элементов второго периода периодической системы это невозможно, так как они имеют только четыре орбитали (одна  $2s$  и три  $2p$ ) в валентной оболочке. Все электроны, включая и тот, что принес отрицательный заряд, находятся на  $\sigma$ -орбиталях В–Н. Поэтому именно от связи В–Н мы должны начинать любую стрелку, которая будет показывать реакцию  $\text{BH}_4^-$  как нуклеофила. Переноса эту пару электронов, мы делаем атом бора нейтральным. Теперь он трехвалентен и имеет только 6 электронов.

стрелка не может начинаться на отрицательном заряде: атом В не имеет свободной пары электронов



электроны должны быть перенесены со связи



■ Подобно тому, как раньше мы использовали символ  $\text{Nu}^-$  для обозначения в общем виде любого нуклеофила, теперь введем символ  $\text{E}^+$  для обозначения в общем виде любого электрофила.

Что происходит, когда мы проводим эту реакцию, используя в качестве электрофила карбонильное соединение? Атом водорода вместе с парой электронов связи В–Н переносится к атому углерода группы  $\text{C}=\text{O}$ .



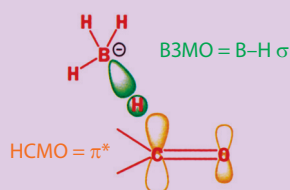
Хотя сам гидрид-ион ( $\text{H}^-$ ) не участвует в этой реакции, перенос атома водорода вместе с парой электронов связи Х–Н формально можно рассматривать как «перенос гидрид-иона». Вы часто будете встречать в данном учебнике этот термин. Но будьте внимательны и не путайте  $\text{BH}_4^-$  с самим гидрид-ионом! Чтобы ясно показать, какой именно атом водорода образует новую связь с С, эту реакцию полезно представлять изогнутой стрелкой, движущейся через атом водорода.

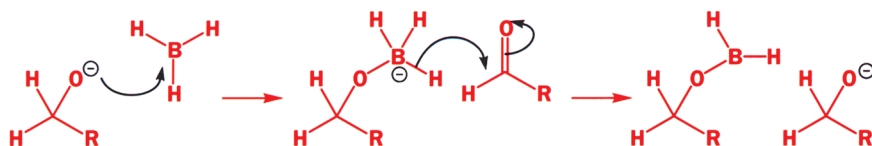


Окси-анион, образующийся на первой стадии, стабилизирует электронодефицитную молекулу  $\text{BH}_3$ , присоединившись по ее свободной  $p$ -орбитали. В результате снова образуется анион четырехвалентного бора, который может отдать второй атом водорода (вместе с соответствующей парой электронов) другой молекуле альдегида.

В принципе этот процесс может продолжаться до тех пор, пока все четыре атома водорода не будут перенесены к молекулам альдегида. На практике

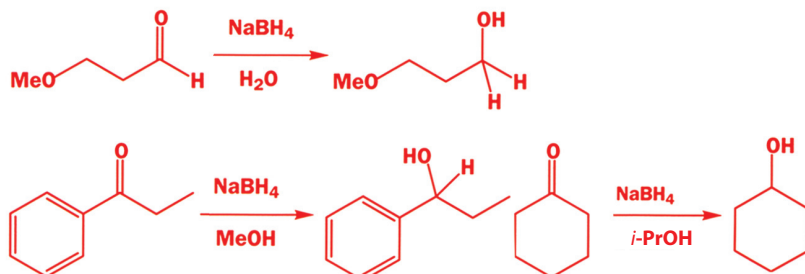
► Гидрид-ион ( $\text{H}^-$ ) никогда не действует как нуклеофил, поскольку его  $1s$ -орбиталь слишком мала. В реакции восстановления карбонильного соединения борогидридом участвуют  $\pi^*$ -орбиталь группы  $\text{C}=\text{O}$  как  $\text{HOMO}$  и  $\sigma$ -орбиталь связи В–Н как  $\text{VMO}$ . Поэтому достигается намного лучшее перекрывание орбиталей.





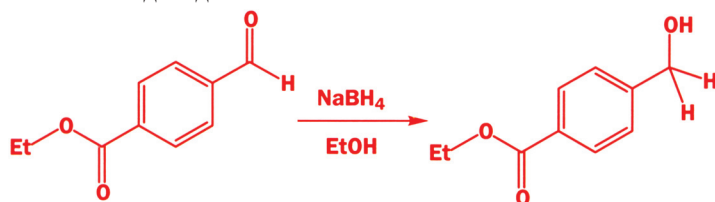
реакция обычно не столь эффективна, но альдегиды и кетоны в большинстве случаев восстанавливаются при действии борогидрида натрия в водном или спиртовом растворе до соответствующих спиртов с хорошим выходом. При этом протон, необходимый для образования спирта из алкоксида, поставляется растворителем.

примеры восстановления борогидридом натрия

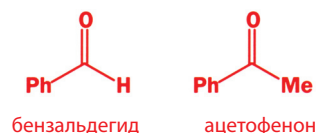
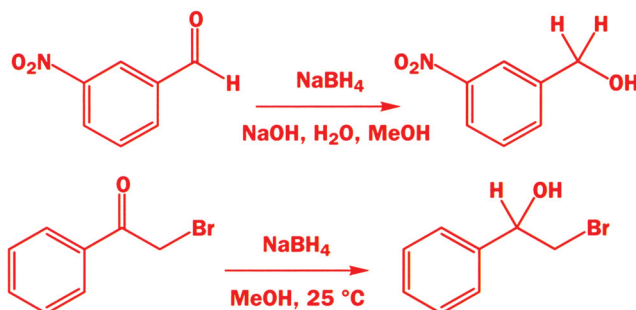


Борогидрид натрия – один из наиболее слабых доноров гидрид-иона. Поэтому его можно использовать в водном растворе, в то время как более сильные доноры гидрид-иона, например алюмогидрид лития ( $\text{LiAlH}_4$ ), бурно реагируют с водой. Борогидрид натрия восстанавливает как альдегиды, так и кетоны, хотя реакция с кетонами протекает медленнее. Например, бензальдегид восстанавливается в изопропиловом спирте примерно в 400 раз быстрее, чем ацетофенон.

Борогидрид натрия не реагирует с менее активными карбонильными соединениями, например со сложными эфирами или амидами. Если молекула содержит как альдегидную, так и сложноэфирную группу, то восстанавливается только альдегид.



Два примера, приведенные ниже, иллюстрируют восстановление альдегидов и кетонов в присутствии других реакционноспособных функциональных групп. В первом случае не происходит восстановления нитрогруппы, а во втором – связи углерод – галоген.



бензальдегид

ацетофенон

▶ Алюминий более электроположителен (обладает более сильными металлическими свойствами), чем бор. Поэтому он легче отдает электрофилу (независимо от того, будет это карбонильная группа или вода) атом водорода с парой электронов, утрачивая связанный с ними отрицательный заряд. Реакция алюмогидрида лития с водой протекает экзотермически очень бурно и весьма опасна, поскольку в результате образуется легко воспламеняющийся водород.

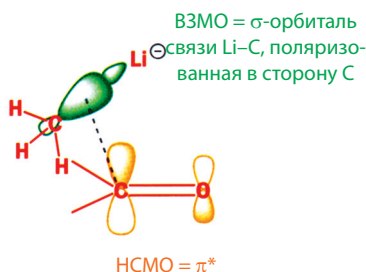


▶ Металлоорганическими соединениями называют соединения, содержащие связь металл – углерод.

### Электроотрицательности

C	Li	Mg
2,5	1,0	1,2

■ На с. 141 мы объяснили, почему поляризованы связи углерода с электроположительными элементами.



орбитали, участвующие в присоединении метиллития

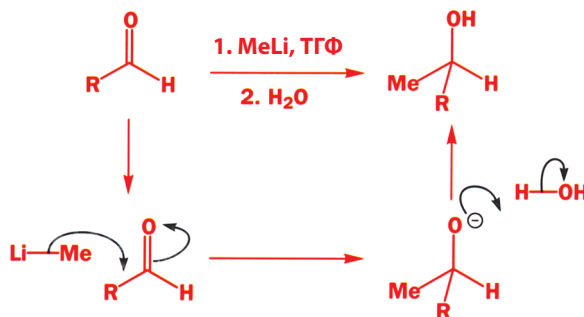
металлоорганические соединения разрушаются водой



■ Апротонные растворители не содержат кислых протонов, в отличие, скажем, от воды или спиртов.

## Присоединение металлоорганических реагентов к альдегидам и кетонам

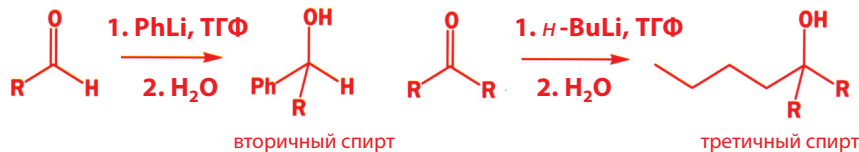
Теперь рассмотрим другой тип нуклеофила – металлоорганические реагенты. Литий и магний – электроположительные металлы, поэтому связи Li–C или Mg–C в литийорганических и магнийорганических соединениях сильно поляризованы, и электронная плотность в них смещена к атому углерода. Следовательно, они очень хорошие нуклеофилы и атакуют карбонильную группу с образованием новой связи C–C, причем продуктом реакции является спирт. В качестве первого примера возьмем одно из простейших литийорганических соединений – метиллитий, который продается в виде раствора в  $\text{Et}_2\text{O}$ . Ниже показано, как метиллитий реагирует с альдегидом. Орбитальная диаграмма стадии присоединения показывает, что в результате поляризации связи Li–C нуклеофильные свойства приобретает атом углерода, который атакует электрофильный атом углерода карбонильной группы, что приводит к образованию новой связи C–C.



Направление реакции в основном совпадает с описанным ранее, но все же следует отметить несколько важных особенностей, отличающих эту реакционную схему от той, которую вы встречали ранее в этой главе. Во-первых, указания над и под стрелкой реакции: 1. MeLi, ТГФ; 2.  $\text{H}_2\text{O}$ . Это означает, что сначала MeLi присоединяется к альдегиду в ТГФ, который используется в качестве растворителя. В результате этой реакции образуется алкоксид. Потом (и только потом!) добавляется вода, чтобы она отдала свой протон образовавшемуся алкоксиду. 2.  $\text{H}_2\text{O}$  означает, что вода добавляется на отдельной стадии реакции лишь тогда, когда прореагировал весь MeLi. Вода отсутствует в начале реакции, в отличие от реакции присоединения цианид-иона и некоторых реакций присоединения борогидрид-иона. Фактически, вода *не должна* присутствовать при присоединении MeLi (или любого другого металлоорганического реагента) к карбонильной группе, поскольку она очень быстро реагирует с металлоорганическими соединениями, протонируя их с образованием алканов. Ведь литий- и магнийорганические соединения являются не только хорошими нуклеофилами, но и очень сильными основаниями. Добавление воды или, реже, разбавленного раствора кислоты либо раствора хлорида аммония для завершения реакции обычно называют **обработкой реакционной смеси**.

Вследствие высокой реакционной способности литийорганические соединения обычно используются при низкой температуре, часто при  $-78^\circ\text{C}$  (температура сублимации твердого  $\text{CO}_2$ ), и в апротонных растворителях, например  $\text{Et}_2\text{O}$  или ТГФ. Литийорганические соединения реагируют также с кислородом, поэтому реакции с их участием необходимо проводить в сухой инертной атмосфере азота или аргона.

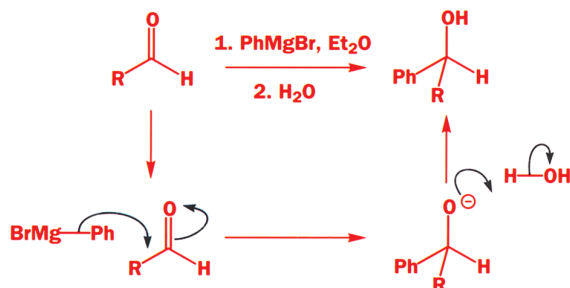
Из других обычных и доступных в готовом виде литийорганических реагентов следует назвать *n*-бутиллитий и фениллитий. Они реагируют как с альдегидами, так и с кетонами. Заметьте, что присоединение металлоорганических реагентов к альдегиду приводит к образованию вторичного спирта, а присоединение к кетону дает третичный спирт.



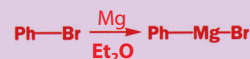
■ Определение вторичных и третичных спиртов дано на с. 46

■ Виктор Гриньяр (1871–1935), работавший в университете Лиона, получил в 1912 г. Нобелевскую премию по химии за открытие магниорганических соединений.

Магнийорганические соединения, известные под названием **реактивы Гриньяра** ( $\text{RMgX}$ ), реагируют аналогичным образом. Некоторые простые реактивы Гриньяра, такие как метилмагнийбромид ( $\text{MeMgBr}$ ) и фенилмагнийбромид ( $\text{PhMgBr}$ ), имеются в продаже. Приведенная ниже схема показывает, как  $\text{PhMgBr}$  реагирует с альдегидом. Реакции этих двух классов металлоорганических соединений, литийорганических реагентов и реактивов Гриньяра, с карбонильными соединениями – один из наиболее важных методов образования связи углерод–углерод, поэтому мы рассмотрим их более подробно в гл. 9.



► Реагенты Гриньяра образуются при взаимодействии алкил- или арилгалогенидов с металлическим магнием, который используется в виде стружки.



## Присоединение воды к альдегидам и кетонам

Для того чтобы взаимодействовать с альдегидами и кетонами, нуклеофил не обязательно должен быть сильно поляризованным или отрицательно заряженным. Нейтральные нуклеофилы могут реагировать почти так же эффективно. Откуда мы это знаем? Приведенный на рис. 6.1 спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  был получен при растворении формальдегида ( $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ ) в воде. Как было указано в гл. 3, сигнал атома углерода карбонильной группы обычно расположен в области 150–200 м. д. Но где же находится пик формальдегида? Вместо его «нормального» положения мы видим сигнал при 83 м. д., т. е. там, где мы могли бы ожидать появления сигнала тетраэдрического атома углерода, связанного с атомом кислорода одинарной связью.

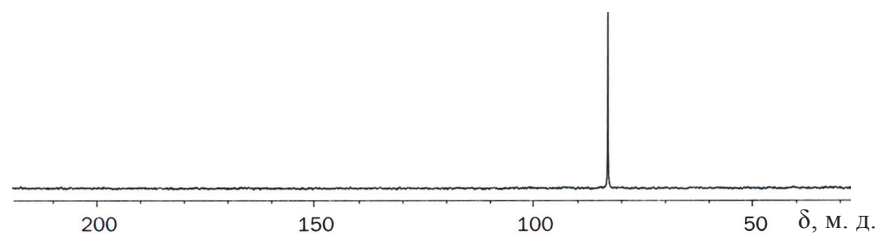
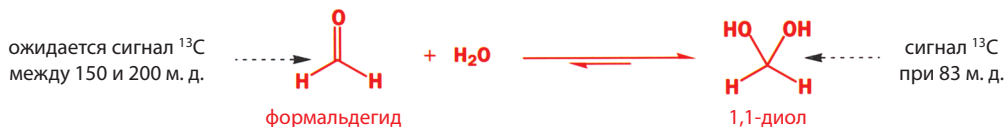


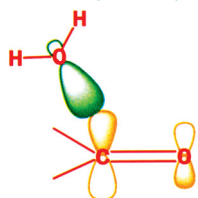
Рис. 6.1. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  водного раствора формальдегида.



Произошло присоединение воды по карбонильной группе с образованием соединения, известного как 1,1-диол.



ВЗМО =  $sp^3$ -орбиталь кислорода, на которой находится неподеленная пара электронов

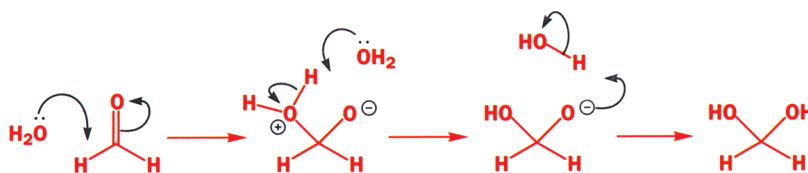


НСМО =  $\pi^*$

орбитали, участвующие в присоединении воды

Эта реакция, подобно реакции образования циангидрина, которую мы обсуждали в начале главы, является общим для альдегидов и кетонов равновесным процессом. Как и в случае циангидринов, положение равновесия определяется строением карбонильного соединения. Вообще говоря, те же самые пространственные затруднения (см. с. 191–192) объясняют, почему простые альдегиды до некоторой степени гидратированы, а простые кетоны – нет. Однако имеются некоторые специфические факторы, которые могут сдвигать положение равновесия в сторону гидратированной формы даже для кетонов, особенно если исходное карбонильное соединение проявляет высокую реакционную способность или неустойчивость.

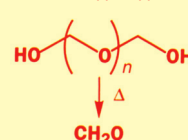
Формальдегид – чрезвычайно реакционноспособный альдегид, так как он не имеет заместителей, которые могли бы препятствовать нуклеофильной атаке. Он настолько активен, что весьма склонен к полимеризации (гл. 52).  $sp^2$ -Гибридизацию атома углерода в нем легко изменить на  $sp^3$ -гибридизацию, поскольку между двумя атомами водорода при уменьшении валентного угла от  $120^\circ$  до  $109^\circ$  пространственных затруднений практически не возникает. Именно поэтому в водном растворе формальдегида практически нет молекул  $\text{CH}_2\text{O}$ , формальдегид в нем полностью гидратирован. Механизм гидратации показан ниже. Обратите внимание на то, что перенос протона от одного атома кислорода к другому осуществляется молекулами воды.



### Мономерный формальдегид

Существование формальдегида в гидратированной форме создает трудности для проведения с ним таких химических реакций, которые требуют безводных условий, например для присоединения к нему металлоорганических реагентов, о чем мы только что говорили. К счастью, крекинг (нагревание до разложения) полимерного «параформальдегида» позволяет получать мономерный формальдегид в безводных условиях.

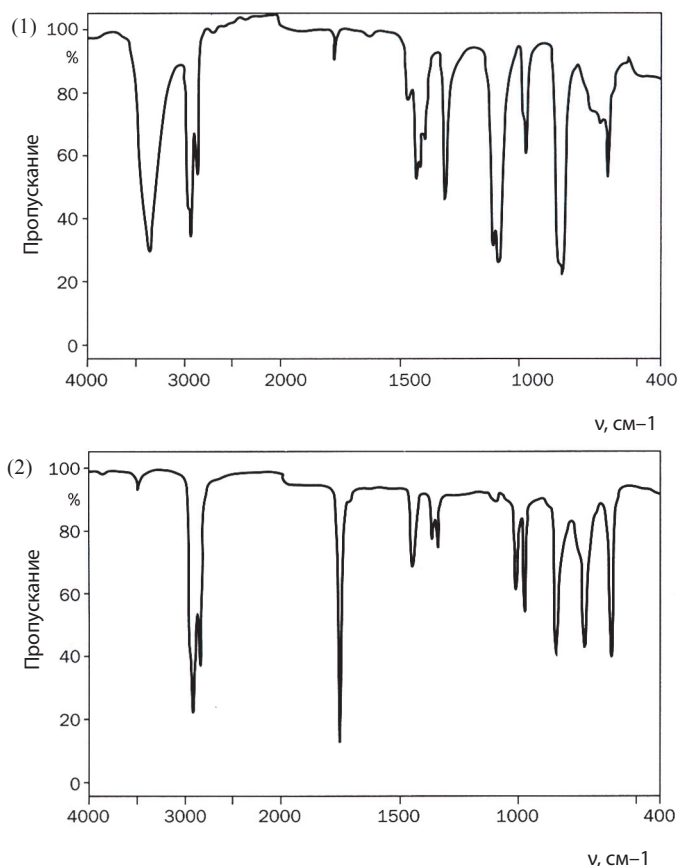
полимерный «параформальдегид»



Формальдегид реагирует с водой так быстро, потому что его заместители очень малы, и вследствие этого пространственные эффекты в реакциях формальдегида отсутствуют. Но электронные эффекты также могут облегчать реакцию с нуклеофилами: электроотрицательные атомы, например атомы галогенов, которые соединены с атомом углерода, соседним с карбонильной группой, могут увеличивать степень гидратации, причем степень этого увеличения зависит от числа галогенов и их электроноакцепторной

способности. Электроотрицательные атомы увеличивают поляризацию карбонильной группы, которая уже имела положительно поляризованный атом углерода, что делает ее еще более склонной к атаке молекулами воды или другим нуклеофилом. Трихлорацетальдегид (хлораль  $\text{Cl}_3\text{CCHO}$ ) полностью гидратирован в воде. Продукт гидратации, «хлоральгидрат», может быть выделен в виде кристаллов и используется как анестезирующий препарат. На рис. 6.2 приведены два ИК-спектра. Первый спектр принадлежит хлоральгидрату, хранившемуся какое-то время в бутылке. Обратите внимание, что в нем отсутствует сильное поглощение между  $1700$  и  $1800\text{ см}^{-1}$ , т. е. там, где мы ожидаем появления полосы поглощения группы  $\text{C}=\text{O}$ . Вместо этого мы видим широкие пики  $\text{O}-\text{H}$  при  $3400\text{ см}^{-1}$ . При нагревании вода удаляется, и второй ИК-спектр относится к получающемуся сухому хлоралю: пик  $\text{C}=\text{O}$  при  $1770\text{ см}^{-1}$  вновь появляется, а пик  $\text{O}-\text{H}$  исчезает.

■ Имеющие дурную репутацию «нокаутующие капли» в произведениях Агаты Кристи – это и есть хлоральгидрат.



**Рис. 6.2.** ИК-Спектры хлоральгидрата (1) и хлоралья (2) в вазелиновом масле.

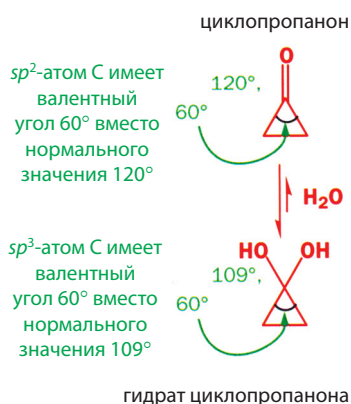
Далее приведены степени гидратации некоторых карбонильных соединений в воде. Гексафторацетон, возможно, является самым гидратированным из всех карбонильных соединений!



■ Чем больше константа равновесия, тем сильнее равновесие смещено вправо.

константа равновесия  $K$

ацетон	<chem>CC(=O)C</chem>	0,001	хлораль	<chem>CC(=O)Cl</chem>	2000
ацетальдегид	<chem>CC=O</chem>	1,06			
формальдегид	<chem>C=O</chem>	2280	гексафторацетон	<chem>CF3C(=O)CF3</chem>	1 200 000

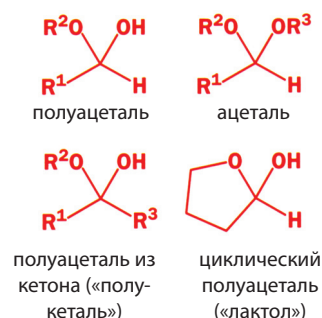
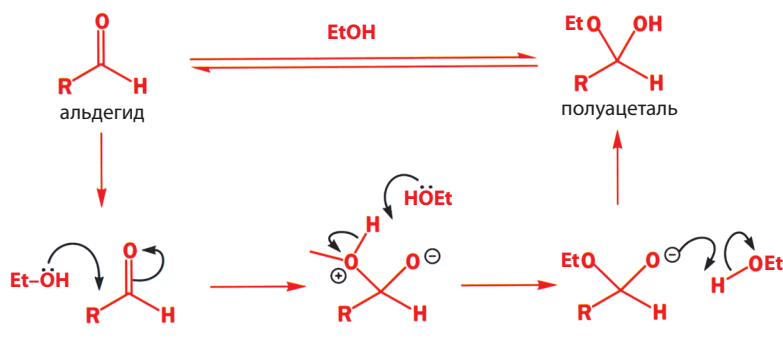


Циклопропаноны – трехчленные циклические кетоны – также в значительной степени гидратированы, но по иной причине. Вы уже знаете, что в *ациклических* кетонах возникают пространственные затруднения, когда валентный угол уменьшается от  $120^\circ$  до  $109^\circ$  при переходе от  $sp^2$ - $sp^3$ -гибридизации. Циклопропаноны (и другие кетоны с малыми циклами), напротив, предпочитают иметь меньший валентный угол, поскольку их заместители уже сближены в цикле. Посмотрите на рисунок, приведенный на полях: сам трехчленный цикл очень пространственно напряжен, так как валентный угол в нем имеет жестко фиксированное значение  $60^\circ$ . В случае  $sp^2$ -гибридизованного атома углерода кетогруппы, включенной в такой цикл, валентный угол при нем будет отличаться от своего «естественного» значения ( $120^\circ$ ) на  $60^\circ$ . Но для  $sp^3$ -гибридизованного атома в гидратированной форме кетона степень искажения валентного угла меньше и составляет только  $49^\circ$  ( $= 109 - 60$ ). Поэтому присоединение нуклеофила к группе  $C=O$  позволяет снять часть напряжения, присущего малому циклу. Иначе говоря, гидратация в этом случае более выгодна, чем для ациклических кетонов. Действительно, циклопропанон и циклобутанон – очень реакционноспособные электрофилы.

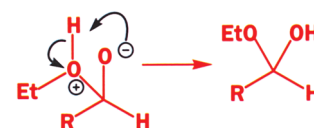
- Те же структурные особенности, которые облегчают или препятствуют образованию гидрата, влияют на реакционную способность карбонильных соединений в реакциях с другими нуклеофилами, независимо от того, будет ли реакция обратимой или нет. Пространственные затруднения и большее число алкильных заместителей понижают реакционную способность карбонильных соединений по отношению к любому нуклеофилу; а электроноакцепторные группы и малые циклы напротив, ее повышают.

### Полуацетали из реакций спиртов с альдегидами и кетонами

Поскольку вода присоединяется к карбонильным соединениям (по крайней мере к некоторым из них), неудивительно, что то же самое происходит и в случае спиртов. Продукты этой реакции называют **полуацеталими**, поскольку они представляют собой как бы половину ацетала – функциональной группы, с которой мы встречались в гл. 2 (с. 53) и которая будет подробно обсуждаться в гл. 14. Механизм этой реакции полностью аналогичен механизму образования 1,1-диола, а единственное отличие заключается в том, что вместо  $\text{HON}$  используется  $\text{RON}$ .

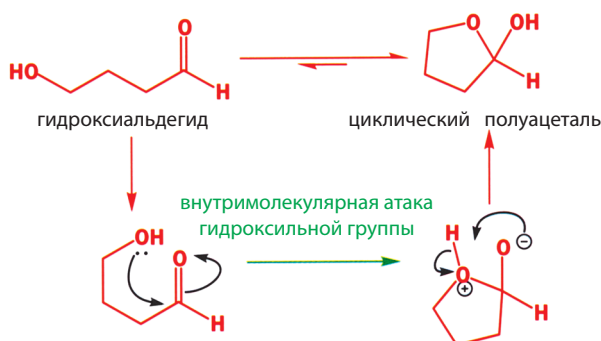


названия функциональных групп



В этой реакции необходимо перенести протон от одного атома кислорода к другому. Эту работу выполняют молекулы этанола: одна молекула протонирует интермедиат, а другая его депротонирует. После осуществления стадий протонирования/депротонирования этанол возвращается неизменным, и, вообще говоря, неважно, в каком порядке протекают эти стадии. Фактически можно с полным основанием написать эти два подпроцесса как протекающие в одну стадию. Таким образом, эта реакция представлена на полях без включения дополнительных молекул спирта. То же справедливо и для показанной ниже реакции образования полуацетала. Как и для всех остальных обсуждавшихся реакций карбонильной группы, реально важной является стадия присоединения, а не то, что происходит с протоном.

Образование полуацетала – обратимый процесс, причем те же структурные факторы, которые увеличивают устойчивость гидратов, стабилизируют и полуацетали. Однако устойчивость полуацеталей возрастает, если образуется цикл, когда карбонильная группа и атакующая гидроксильная группа принадлежат одной и той же молекуле. В этом случае реакция является **внутримолекулярным** (протекает внутри одной молекулы) присоединением в отличие от **межмолекулярного** присоединения (между двумя молекулами), которое мы рассматривали до сих пор.



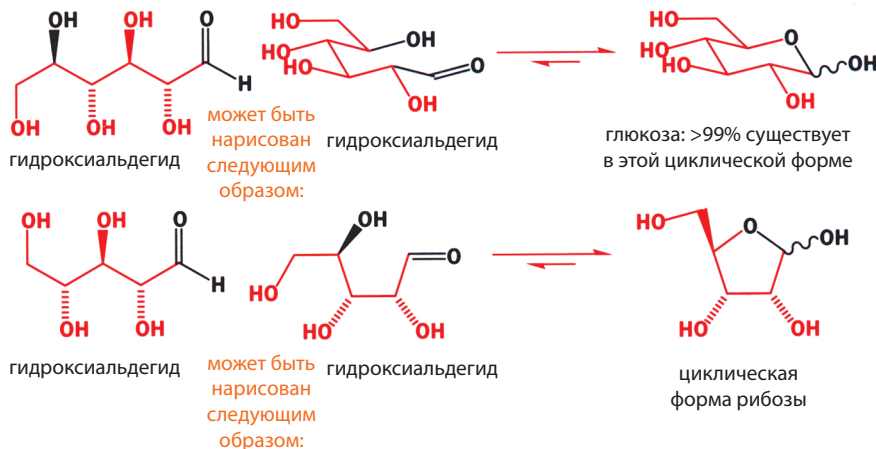
- Межмолекулярные реакции протекают между двумя молекулами.
- Внутримолекулярные реакции протекают внутри одной молекулы.

В гл. 14 мы обсудим причины, по которым внутримолекулярные реакции протекают легче, а циклические ацетали и полуацетали устойчивее.

Хотя циклический полуацеталь (называемый также лактолом) более стабилен, он все еще находится в равновесии с открыто-цепной формой гидроксиальдегида. Его устойчивость и легкость образования зависят от размера цикла. Пяти- и шестичленные циклы свободны от напряжений. Валентные углы в них легко могут принять значения 109 и 120° в отличие от трехчленных циклов. Поэтому пяти- или шестичленные циклические

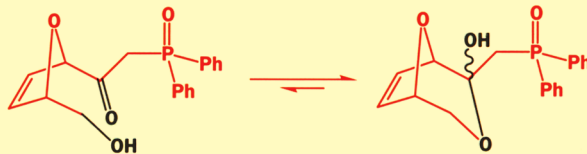
► Способ, который мы использовали для изображения некоторых из этих молекул, возможно, вам еще незнаком. Таким путем мы изображали **стереохимию** молекул, т. е. показали, выходят ли связи из плоскости страницы или направлены за эту плоскость (волнистая линия показывает, что присутствуют обе формы в смеси). Для циклической формы глюкозы показана ее **конформация**, т. е. ее реальные очертания, взаимное расположение атомов в пространстве в ее молекуле. Это очень важно при обсуждении химии сахаров: гл. 16 посвящена исключительно стереохимии, а гл. 18 (т. 2) – конформациям.

ацетали встречаются достаточно часто. Наиболее важными примерами являются многие сахара. Глюкоза, например, – гидроксильный альдегид, который существует в основном в форме шестичленного циклического полуацетала (>99 % глюкозы в растворе существует в циклической форме), а рибоза существует в форме пятичленного циклического полуацетала.



### Кетоны могут образовывать полуацетали.

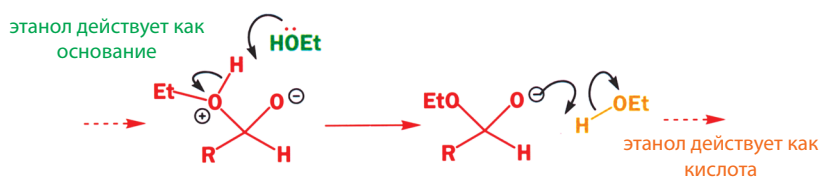
Гидроксикетоны также образуют полуацетали, но, как и следовало ожидать, обычно труднее, чем гидроксильные альдегиды. Но изображенный здесь гидроксикетон должен существовать исключительно в форме циклического полуацетала, поскольку в его ИК-спектре отсутствует полоса, характерная для валентных колебаний связи C=O. Почему? Исходный гидроксикетон – уже циклическая молекула, гидроксильная группа в которой расположена очень удобно для атаки по карбонилу. Она с ним жестко сближена в пространстве, и поэтому в данном случае циклизация протекает чрезвычайно легко.



► **Катализатор** увеличивает скорость химической реакции, но после реакции остается неизменным.

### Кислотный и основной катализ образования полуацеталей и 1,1-диолов

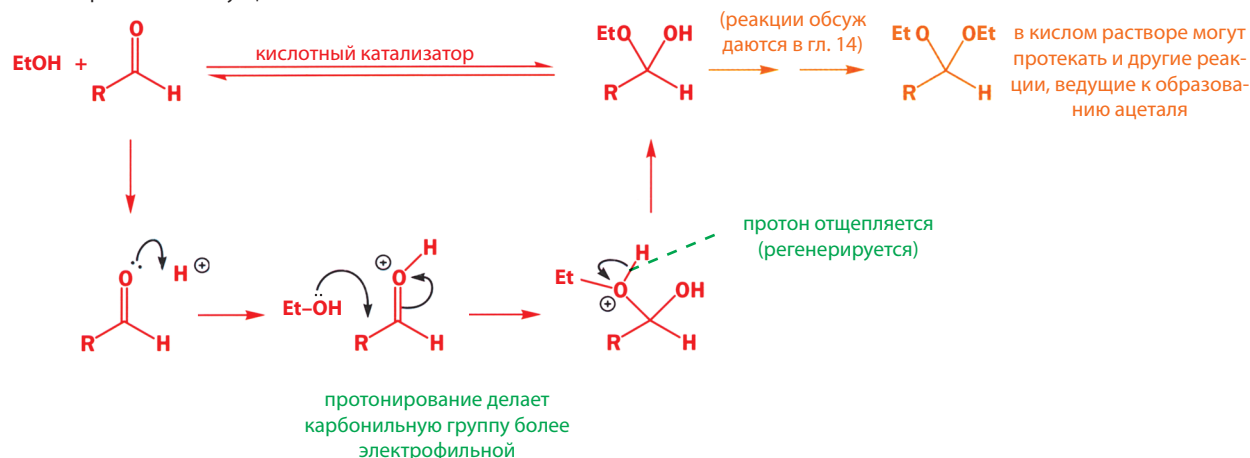
В гл. 8 мы детально изучим свойства кислот и оснований, а сейчас расскажем только об одной важной роли, которую они играют в химии. Они действуют как катализаторы во многих реакциях присоединения по карбонильной группе, в том числе в реакциях образования гидратов и полуацеталей. Чтобы понять причину этого, нужно вернуться к анализу механизма образования полуацетала, (с. 201), и механизма образования 1,1-диола, приведенного на с. 198. Оба этих механизма включают такую же стадию переноса протона, как и приведенная ниже.



На первой стадии переноса протона этанол действует как **основание**, удаляя протон; на второй стадии он действует как **кислота**, отдавая свой протон. Сильные кислоты или сильные основания (например, HCl или NaOH) увеличивают скорость образования полуацетала или 1,1-диола, поскольку в их присутствии стадии протонного переноса наблюдаются до присоединения к карбонильной группе.

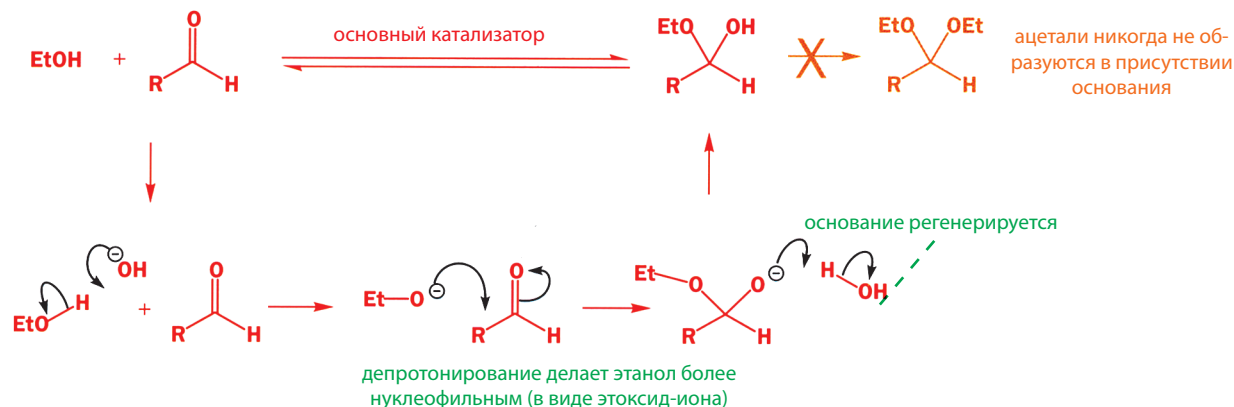
В кислоте (скажем, в разбавленной HCl) механизм реакции выглядит следующим образом. На первой стадии происходит протонирование карбонильной группы по неподеленной паре электронов. Появившийся положительный заряд делает эту группу заметно более электрофильной, поэтому реакция присоединения протекает быстрее. Заметьте, что протон, присоединившийся на начальной стадии реакции, отщепляется в конце. Он действительно выступает как катализатор. В присутствии кислоты образовавшийся полуацеталь также может далее реагировать со спиртом, образуя ацеталь, но пока у нас нет необходимости обсуждать эту реакцию.

Образование полуацетала в кислоте

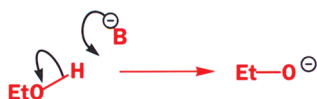


Механизм реакции в щелочном растворе выглядит следующим образом. На первой стадии этанол депротонируется гидроксид-ионом. В результате реакция присоединения протекает быстрее, так как этанол становится более нуклеофильным. Основание (гидроксид-ион) регенерируется на последней стадии, и, следовательно, основание в этой реакции выступает как катализатор. Реакция в присутствии основания всегда останавливается на стадии образования полуацетала, и ацетали никогда не образуются.

Образование полуацетала в присутствии основания



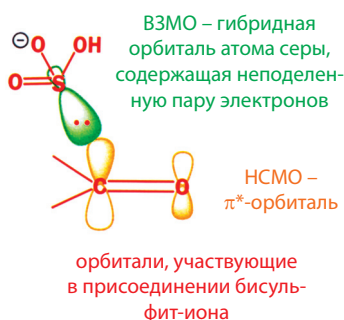




Последней стадией реакции может быть и депротонирование этанола с образованием алкоксида, после чего уже алкоксид может выступать в качестве катализатора реакции. На самом деле вы часто будете встречать механизмы, где основание обозначается символом  $\text{B}^-$ , поскольку во многих случаях неважно, какое именно основание используется в данной реакции.

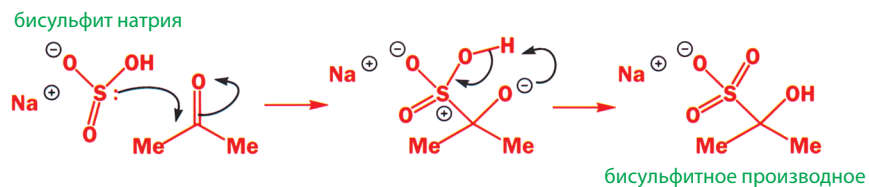
Эти два механизма описывают типичные реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе, катализируемые кислотами и основаниями. Теперь мы можем обобщить эффекты этих двух типов катализаторов.

- В реакциях нуклеофильного присоединения к карбонильной группе
- кислотные катализаторы делают карбонильную группу более электрофильной,
- основные катализаторы делают нуклеофил более нуклеофильным.



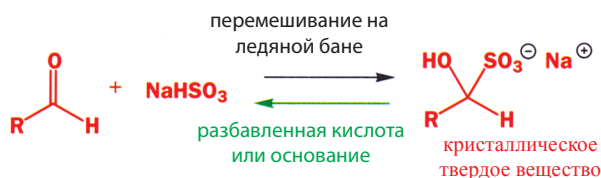
## Продукты присоединения бисульфит-аниона

Последний нуклеофил, обсуждающийся в этой главе, – бисульфит натрия ( $\text{NaHSO}_3$ ); он присоединяется к альдегидам и некоторым кетонам с образованием так называемых **бисульфитных производных**. Реакция протекает как нуклеофильная атака свободной пары электронов атома серы на карбонильную группу подобно атаке цианид-ионом. В результате на атоме серы возникает положительный заряд и стабильный продукт реакции образуется после простого переноса протона.

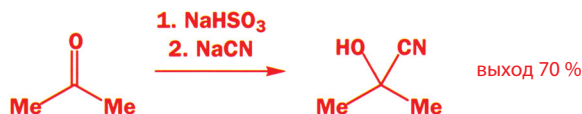


Структура бисульфита натрия ( $\text{NaHSO}_3$ ) довольно любопытна: в этом анионе свободная пара электронов (ВЗМО) находится на атоме серы, но заряд формально находится на более электроотрицательном атоме кислорода. Сера – элемент третьего периода периодической системы элементов, вследствие чего на ее на внешней оболочке может находиться более 8 электронов. Именно поэтому S и P могут иметь от четырех до шести связей, в отличие, скажем, от атомов B и N.

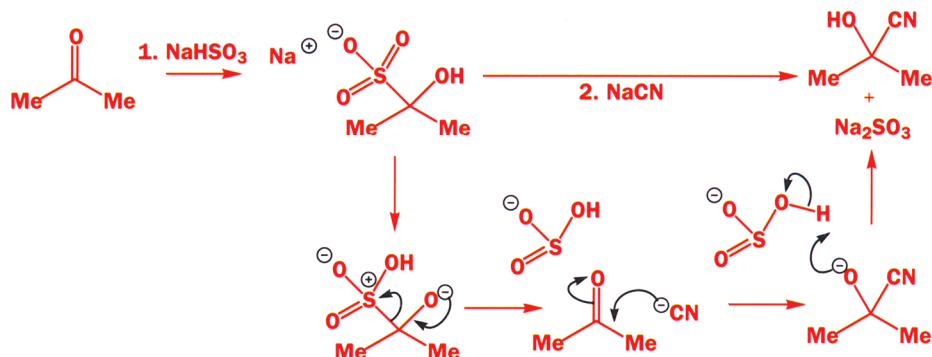
Продукты этой реакции полезны по двум причинам. Во-первых, обычно это кристаллические соединения, поэтому их можно использовать для очистки жидких альдегидов перекристаллизацией. Это очень важно, поскольку данная реакция, подобно некоторым другим, которые вы встречали в этой главе, обратима. Бисульфитные производные образуются при смешении альдегида или кетона с насыщенным водным раствором бисульфита натрия при перемешивании и охлаждении на ледяной бане с последующей кристаллизацией. После очистки бисульфитное производное можно гидролизовать и выделить из него альдегид при действии разбавленного раствора кислоты или основания.



Во-вторых, благодаря обратимости реакции бисульфитные производные применяются как промежуточные соединения (интермедиаты) в синтезе других производных альдегидов и кетонов. Например, в одном из препаративных методов получения циангидринов используются бисульфитные производные. Так, в известном сборнике синтетических методов Vogel<sup>1)</sup> предлагается вначале провести реакцию ацетона с бисульфитом натрия, после чего обработать аддукт цианидом натрия. Это позволяет получить циангидрин с хорошим выходом (70 %).



Что происходит в этом случае? Сначала образуется бисульфитное производное, но только как интермедиат в синтезе циангидрина. Когда в реакционную смесь добавляют цианид-ион, протекает реакция, обратная образованию бисульфитного производного. При этом появляется и единственный протон, необходимый для протонирования окси-аниона в конце реакции. Основное преимущество такого метода состоит в том, что в ходе реакции не выделяется опасная синильная кислота (HCN), как это всегда происходит, если в реакционной смеси вместе присутствуют кислота и цианид-ион.



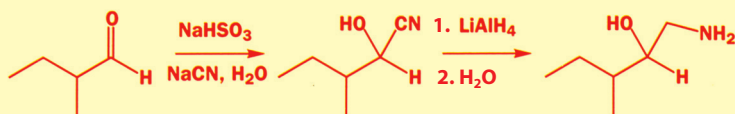
### Другие соединения, синтезируемые из циангидринов

Циангидрины с помощью простых реакций можно превратить в гидроксикислоты или аминокислоты. Здесь приведены примеры превращений обоих типов, но если вы хотите более подробно узнать об этих реакциях и их механизмах, подождите до гл. 12. Отметим, что один из циангидринов был получен простейшим методом – действием NaCN в присутствии кислоты, в то время как для синтеза второго был использован обсуждавшийся выше бисульфитный путь.

Гидроксикислоты, получаемые гидролизом CN-группы циангидрина



Аминоспирты, получаемые при восстановлении CN-группы циангидрина



<sup>1)</sup> Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. – Прим. перев.

Бисульфитное производное формальдегида ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) имеет особое значение. В данной главе мы уже упомянули о трудности работы с формальдегидом, поскольку это соединение существует либо в водном растворе, либо в виде сухого полимера. Однако его бисульфитное производное является легко доступной мономерной формой формальдегида. Его можно получить в воде, в которой оно растворимо, но добавление этанола (в нем оно нерастворимо) вызывает его кристаллизацию.

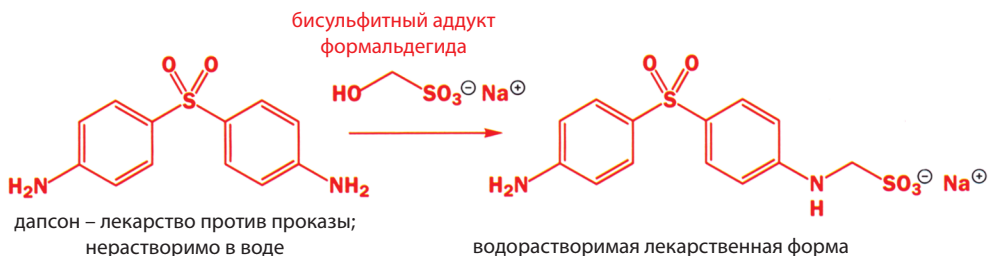


Бисульфитное производное формальдегида доступно в готовом виде и вместе с его цинковой солью широко используется в текстильной промышленности в качестве восстанавливающего агента.

Бисульфитные производные весьма полезны еще и потому, что они растворимы в воде. Альдегиды и кетоны с низкой молекулярной массой, как правило, растворимы в воде – примером может служить ацетон. Но альдегиды и кетоны, содержащие более четырех атомов углерода, в основном в воде нерастворимы. Для большинства химиков это обычно не очень важно, так как часто реакция проводится не в воде, а в органическом растворителе. Но это важно для специалистов, работающих в области медицинской химии, синтезирующих соединения, которые должны быть совместимы с биологическими системами. Ниже приведен пример, когда растворимость бисульфитного аддукта в воде является жизненно важной.

Дапсон – лекарство против проказы. Оно очень эффективно, особенно в комбинации с двумя другими лекарственными препаратами. Большой в тропических странах может просто выпить водный раствор такой смеси без каких-либо специальных мер предосторожности даже на открытом воздухе. Но здесь мы сталкиваемся с серьезной проблемой! Дапсон нерастворим в воде.

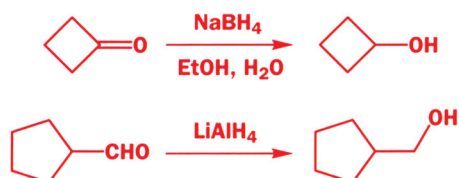
Для получения раствора используют его бисульфитное производное. Вы можете спросить: как же так, ведь дапсон – это не альдегид и не кетон. Он содержит только две аминогруппы и сульфогруппу. Дело в том, что используется бисульфитное производное формальдегида, которое обменивает  $\text{OH}$ -группу на одну из аминогрупп дапсона.



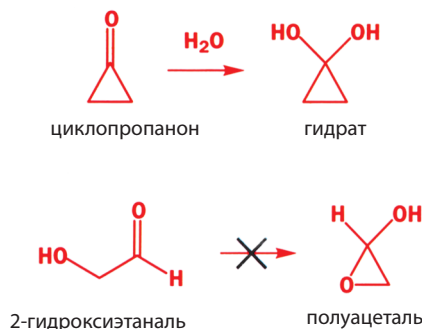
Это соединение растворимо в воде, и в организме больного дапсон выделяется в свободной форме. Подробно реакции такого типа будут обсуждаться в гл. 14, где описано использование иминов в качестве интермедиатов. Здесь мы лишь отметим, что даже относительно простые реакции, обсуждавшиеся в данной главе, полезны в лабораторном синтезе, промышленности и медицине.

## Задачи

1. Напишите механизмы следующих реакций



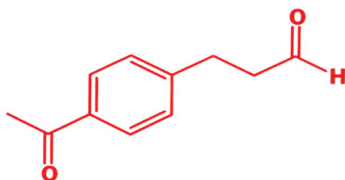
2. Циклопропанон существует в воде в виде гидрата, но 2-гидроксиэтаналь полуацетала не образует. Объясните, почему.



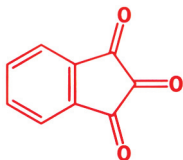
3. Ниже показан один из способов синтеза циангидрина. Предложите детальный механизм этого процесса



4. При восстановлении приведенного ниже соединения борогидридом натрия могут образоваться три продукта. Какова их структура? Как вы различите их спектроскопическими методами, если можно выделить их в чистом виде?



5. Приведенный ниже трикетон, имеющий тривиальное название «нингидрин», используется для определения

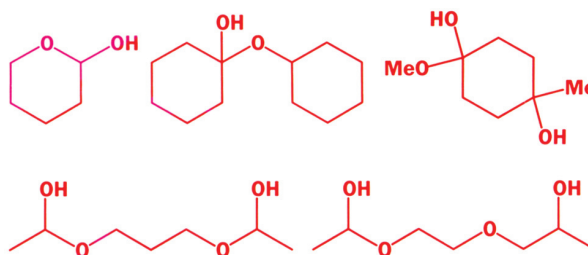


присутствия аминокислот. Он существует в водном растворе как моногидрат. Какая из трех кетогрупп этого соединения гидратируется? Почему?

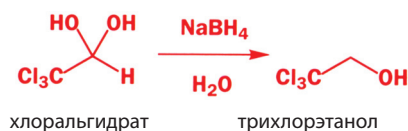
6. В ИК-спектре приведенного ниже гидроксикетона нет пиков в области 1600 и 1800  $\text{cm}^{-1}$ , но наблюдается широкая полоса поглощения в области 3000–3400  $\text{cm}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  не было найдено пиков, лежащих в более слабом поле, чем 150 м. д., но имеется пик при 110 м. д. Объясните эти факты.



7. Каждое из приведенных ниже соединений является полуацеталем, а значит, образуется из спирта и карбонильного соединения. Напишите структуры исходных веществ для синтеза каждого соединения.

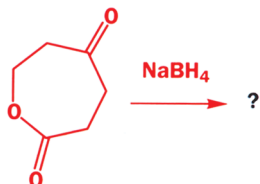
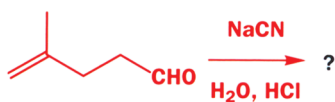


8. Трихлорэтанол можно получить прямым восстановлением хлоральгидрата в воде при обработке борогидридом натрия. Предложите механизм этой реакции. (Внимание! Борогидрид натрия *не* замещает гидроксильную группу у атомов углерода!)



9. Невозможно получить аддукты простых альдегидов с  $\text{HCl}$ . Какова должна быть структура таких соединений, если бы их можно было получить? Каков был бы механизм их образования? Почему эти соединения не могут существовать?

10. Какие продукты должны образовываться в приведенных ниже реакциях? В каждом случае предложите механизм, подтверждающий ваши предположения.
11. Константа равновесия  $K_{\text{равн}}$  образования циангидрина из циклопентанона и HCN равна 67, а из бутан-2-она и HCN – 28. Объясните это различие.



# Делокализация и сопряжение

## Возвращаясь к прочитанному

- Орбитали и связывание (гл. 4)
- Описание механизмов реакций с помощью изогнутых стрелок (гл. 5)
- Определение структуры молекул спектроскопическими методами (гл. 3)

## Обсуждаемые проблемы

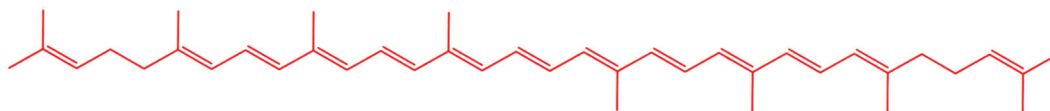
- Взаимодействие между орбиталями через связи
- Стабилизация частицы в результате делокализации электронов по всей молекуле
- Природа цвета
- Структура и геометрия молекул определяют их реакционную способность
- Использование изогнутых стрелок для выделения определенных аспектов структуры молекулы
- Структура ароматических соединений

## Заглядывая вперед

- Кислотность и основность (гл. 8)
- Сопряженное присоединение и замещение (гл. 10)
- Химия ароматических соединений (гл. 22 и 23)
- Енолы и енолаты (гл. 21, 25–29)
- Химия гетероциклов (гл. 43 и 44)
- Химия живого (гл. 49–51)

## Введение

Вокруг нас существует огромное многообразие самых разных цветов – от типичных для деревьев зеленого и коричневого до ярких синего или красного цветов одежды, которую мы носим. Все цвета являются результатом взаимодействия света с пигментами, содержащимися в разных предметах: некоторые частоты видимого спектра поглощаются, а другие – рассеиваются. Благодаря химическим реакциям, протекающим внутри глаза, мы идентифицируем эти разные частоты и превращаем их в электрические нервные импульсы, которые посылаются в мозг. Общим для всех пигментов без исключения является наличие нескольких двойных связей в их молекуле. Например, ликопин (пигмент, ответственный за красный цвет помидора) – это полиолефин с длинной углеродной цепью.



ликопин – красный пигмент помидора, шиповника и других ягод

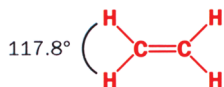
Ликопин содержит только атомы углерода и водорода; в состав большинства других пигментов входят также другие элементы, но практически все пигменты содержат двойные связи. Данная глава посвящена таким свойствам молекул, как цвет, характерным для молекул, содержащих несколько двойных связей. Эти свойства обусловлены объединением электронов или, иначе говоря, **сопряжением (конъюгацией)** присутствующих в молекуле двойных связей.

В предыдущих главах мы рассказали об углеродном скелете молекул, образованном  $\sigma$ -связями. В данной главе мы увидим, что в некоторых случаях



возможно также существование объединяющей многие атомы  $\pi$ -электронной системы, и обсудим, как такая  $\pi$ -система определяет химические свойства соединений. Мы узнаем, что  $\pi$ -электронная система обеспечивает неожиданно высокую стабильность ряда циклических полиненасыщенных соединений, например бензола и других ароматических соединений. Мы убедимся также, что  $\pi$ -система обуславливает существование различных цветов в окружающем нас мире. Для того чтобы лучше понять свойства подобных молекул, начнем обсуждение с простейшего ненасыщенного соединения – этена.

## Структура этилена (этена, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ )



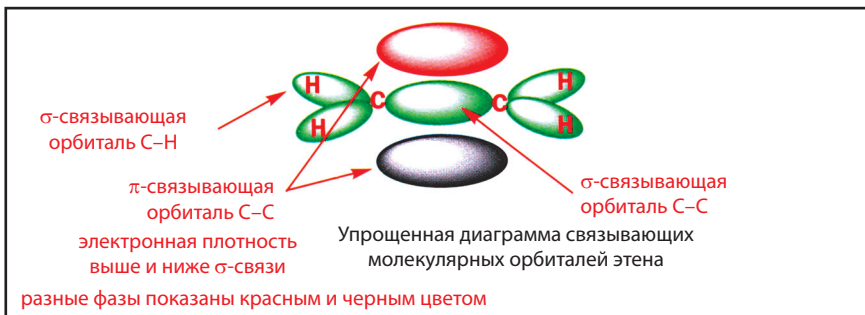
длина связи C–H 108 пм  
длина связи C=C 133 пм



**Важное замечание.** В действительности этилен нельзя получить соединением двух атомов углерода и четырех атомов водорода, а гибридизация АО отдельного атома углерода – лишь абстрактный математический прием, облегчающий построение молекулярных орбиталей. Гибридизация и метод ЛКАО – это только инструменты, помогающие решить эту и сходные задачи.

Структура этилена (этена) хорошо известна. Она была определена методом газовой электронографии, который показал, что молекула является плоской (т. е. все атомы лежат в одной плоскости). На полях приведены длины связей и углы между атомами. Атомы углерода в этой молекуле имеют примерно тригональную геометрию, а длина связи C=C короче, чем длина одинарной  $\sigma$ -связи C–C.

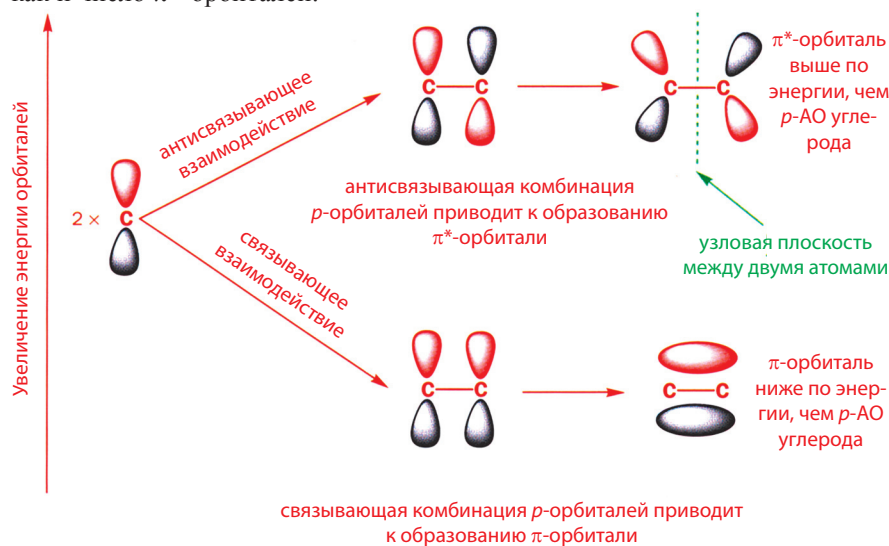
Для построения молекулярных орбиталей этилена, получаемых в результате комбинации атомных орбиталей, мы будем использовать метод ЛКАО (Линейная Комбинация Атомных Орбиталей), который уже обсуждался в гл. 4. Предварительная гибридизация атомных орбиталей упрощает этот подход. В случае этена мы смешиваем  $2s$ -орбиталь каждого атома углерода с двумя из трех  $2p$ -орбиталей, образуя три  $sp^2$ -орбитали. При этом еще одна  $p$ -орбиталь остается неизменной. Две  $sp^2$ -орбитали перекрываются с  $1s$ -орбиталями атомов водорода, образуя молекулярные орбитали, которые представляют собой  $\sigma$ -связи C–H. Оставшаяся  $sp^2$ -орбиталь образует  $\sigma$ -связь C–C за счет перекрывания с  $sp^2$ -орбиталью второго атома углерода. Наконец, негибридизованная  $p$ -орбиталь может перекрываться с  $p$ -орбиталью второго атома углерода. При этом образуется молекулярная орбиталь, которая представляет собой  $\pi$ -связь.



Этен (этилен) с химической точки зрения представляет большой интерес, чем этан, благодаря наличию в нем  $\pi$ -связи. Фактически  $\pi$ -связь – наиболее важная особенность этена. Согласно терминологии,

введенной в гл. 5,  $\pi$ -орбиталь связи  $\text{C}-\text{C}$  представляет собой ВЗМО (Высшую Занятую Молекулярную Орбиталь) алкена. Это означает, что находящиеся на ней электроны более доступны для взаимодействия с электрофилами, чем остальные электроны. Поскольку эта орбиталь столь важна, мы рассмотрим ее более детально.

$\pi$ -Орбиталь образуется при взаимодействии двух  $2p$ -орбиталей разных атомов углерода. Напомним, что при взаимодействии двух атомных орбиталей мы получаем две молекулярные орбитали. Первая образуется в результате связывающего взаимодействия  $p$ -орбиталей (их «сложения»), а вторая – в результате их антисвязывающего взаимодействия («вычитания») (рис. 7.1). Первый тип взаимодействия ведет к образованию связывающей ( $\pi$ ) молекулярной орбитали, а второй создает разрыхляющую ( $\pi^*$ ) молекулярную орбиталь. В соединениях, имеющих более одной двойной связи, число  $\pi$ -орбиталей возрастает, но оно всегда будет оставаться таким же, как и число  $\pi^*$ -орбиталей.



**Рис. 7.1.** Образование  $\pi$ - и  $\pi^*$ -МО алкена при взаимодействии двух  $p$ -АО.

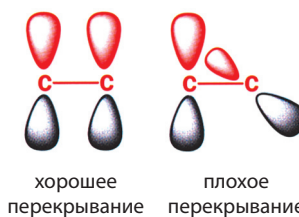
$\pi$ -Связь образована двумя электронами. Поскольку мы заселяем энергетические уровни на диаграмме, начиная с орбитали с низшей энергией и постепенно двигаясь вверх, то оба эти электрона попадают на связывающую молекулярную орбиталь. Для того чтобы получилась прочная  $\pi$ -связь, две атомные орбитали должны перекрываться как можно более эффективно. Это означает, что они должны быть параллельны друг другу.

### Многие алкены имеют две изомерные формы (цис и транс, или E и Z)

Электронная плотность  $\pi$ -связи сосредоточена выше и ниже  $\sigma$ -связи в результате перекрывания параллельно расположенных  $p$ -орбиталей. Вследствие этого геометрия молекулы оказывается жестко фиксированной. Вращение вокруг двойной связи невозможно, поскольку, чтобы это вращение могло произойти,  $\pi$ -связь должна разорваться. Следствием такого эффекта «замораживания» геометрии двойной связи является существование двух изомеров 1,2-дизамещенных алкенов: один изомер называют *цис* (или *Z*)-алкеном, а другой – *транс* (или *E*)-алкеном.

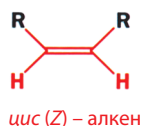
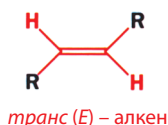
### Обозначения $\alpha$ и $\beta$

Энергию электрона на  $p$ -орбитали химики-теоретики обозначают символом  $\alpha$ , а энергию электрона на молекулярной орбитали, получающейся при комбинации двух  $p$ -орбиталей, обозначают  $\alpha + \beta$ . (Как  $\alpha$ , так и  $\beta$  в действительности имеют отрицательные значения, т. е.  $\alpha + \beta$  ниже по энергии, чем  $\alpha$ .) Соответственно энергия электрона на разрыхляющей орбитали равна ( $\alpha - \beta$ ). Если  $\alpha$  представляет собой энергию электрона на атомной орбитали, то  $\beta$  соответствует изменению энергии вследствие делокализации электрона между двумя атомами углерода. Мы знаем, что  $\pi$ -связь образуют два электрона. Оба они находятся на молекулярной орбитали с более низкой энергией – на  $\pi$ -орбитали. Это означает, что суммарная энергия электронов равна ( $2\alpha + 2\beta$ ). Если бы эти два электрона оставались на своих атомных орбиталях, то их энергия была бы равна  $2\alpha$ . Следовательно, когда электроны переходят с атомных орбиталей на  $\pi$ -молекулярную орбиталь, энергия системы понижается на величину  $2\beta$ .



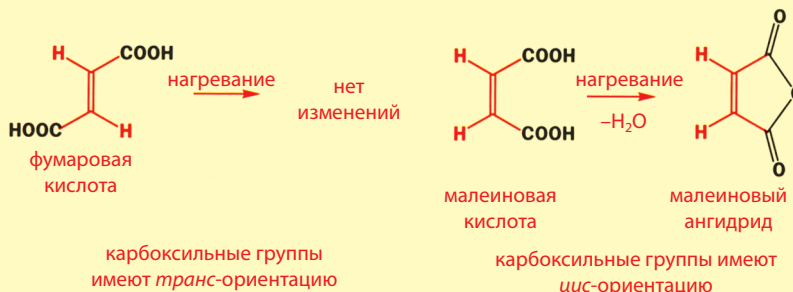
две  $p$ -орбитали могут перекрываться лишь тогда, когда они параллельны

▶ Напротив, электронная плотность  $\sigma$ -связи  $\text{C}-\text{C}$  симметрична относительно линии, соединяющей ядра (имеет аксиальную симметрию относительно связи), поэтому она не препятствует вращению вокруг этой связи.



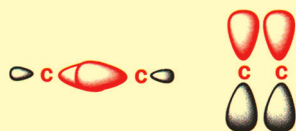
### Вращение вокруг двойной связи алкенов невозможно

Еще в XIX в. было известно, что *малеиновая* и *фумаровая* кислоты имеют один и тот же химический состав и, более того, содержат одинаковые функциональные группы, но все же являются разными соединениями. Почему? Это оставалось загадкой. Так было вплоть до 1874 г., когда Вант Гофф предположил, что свободное вращение вокруг двойной связи сильно затруднено. Это означает, что в случае, если оба атома углерода, образующие двойную связь, имеют два разных заместителя, возможно существование двух изомеров. Вант Гофф предложил использовать термины *цис*- (что в переводе с латыни означает «на одной стороне») и *транс*- (по латыни – «на противоположной стороне») для обозначения этих изомеров. Теперь встает другая проблема: как определить, какая из изомерных кислот *цис*, а какая – *транс*? При нагревании *малеиновая* кислота отщепляет воду с образованием *малеинового ангидрида*, поэтому в этом изомере обе кислотные группы должны находиться по одну сторону двойной связи.

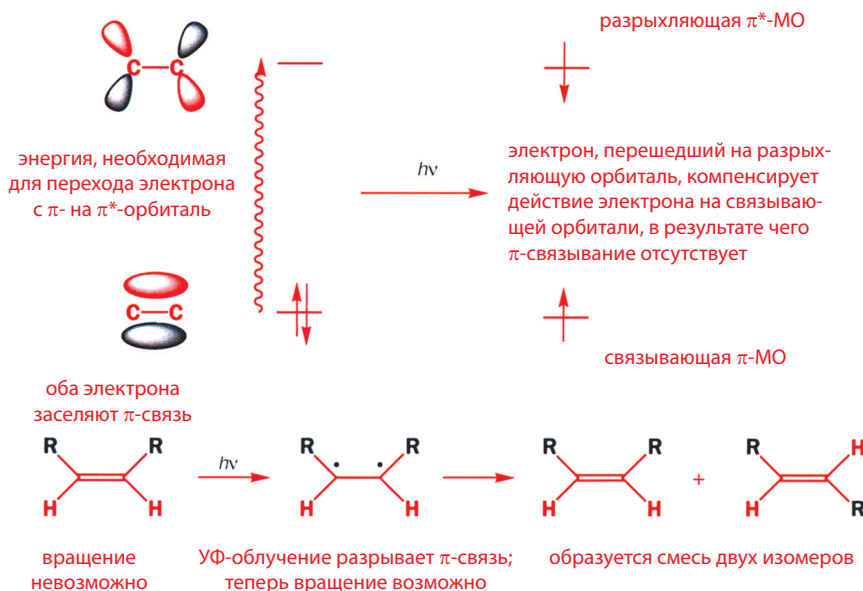


Взаимопревращение *цис*- и *транс*-алкенов возможно, но для этого нужно сначала разорвать  $\pi$ -связь. Это требует значительного количества энергии – приблизительно 260 кДж/моль. Одним из способов разрыва  $\pi$ -связи является возбуждение электронов, ведущее к переходу одного электрона с  $\pi$ -орбитали на  $\pi^*$ -орбиталь (с ВЗМО на НСМО). Когда это происходит, на связывающей  $\pi$ -орбитали и на разрыхляющей  $\pi^*$ -орбитали находится по одному электрону, вследствие чего суммарное связывание отсутствует. Такой перенос электрона с ВЗМО на НСМО может быть стимулирован электромагнитным облучением подходящей энергии. Эта энергия соответствует облучению в ультрафиолетовой (УФ) области спектра. Таким образом, облучение алкена УФ-светом будет стимулировать переход электрона со связывающей молекулярной  $\pi$ -орбитали на разрыхляющую молекулярную  $\pi^*$ -орбиталь, что приведет к разрыву  $\pi$ -связи и обеспечит возможность вращения.

Заметьте, что для разрыва  $\pi$ -связи C–C требуется меньше энергии, чем для разрыва  $\sigma$ -связи C–C (приблизительно 260 и 350 кДж/моль соответственно). Это обусловлено тем, что перекрывание параллельно расположенных  $p$ -орбиталей, ведущее к образованию  $\pi$ -связи, менее эффективно, чем перекрывание орбиталей по принципу «голова-к-голове», ведущее к образованию  $\sigma$ -связи. Для того чтобы алкен получил энергию, необходимую для разрыва  $\pi$ -связи, необходимо нагреть его до температуры выше 500 °C.



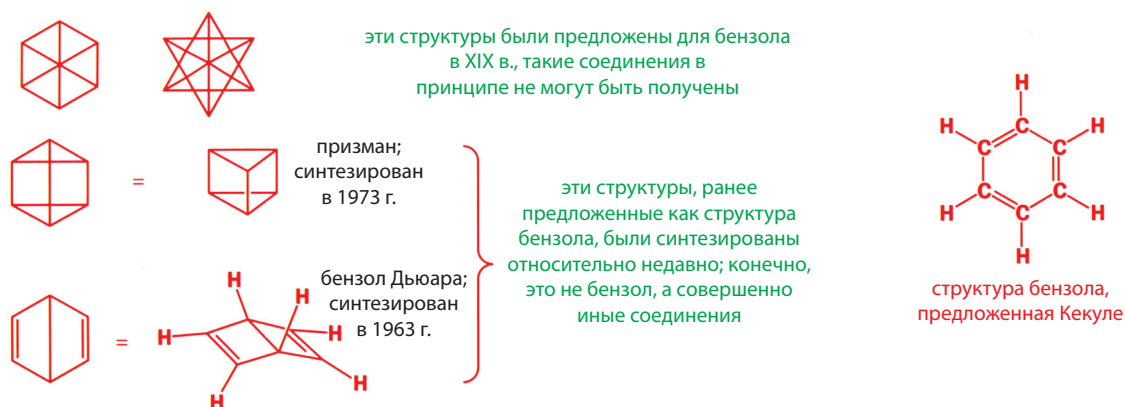
перекрывание орбиталей более эффективно для  $\sigma$ -связи, чем для  $\pi$ -связи



## Молекулы, содержащие две и более двойных связей C=C

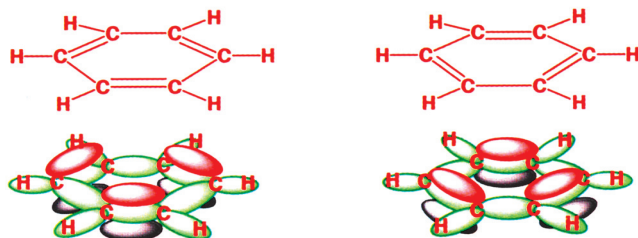
### Бензол содержит три эффективно взаимодействующие двойные связи

Оставшаяся часть этой главы посвящена молекулам, имеющим более одной двойной связи C=C, и тому, что происходит при взаимодействии  $\pi$ -орбиталей между собой. Для начала мы сделаем небольшое отступление и рассмотрим структуру бензола. Структура молекулы бензола была предметом многих споров с момента его открытия в 1825 г. Было ясно только одно: его формула  $C_6H_6$ . Но как эти атомы расположены относительно друг друга? Обсуждалось немало разных, в том числе весьма странных, структур, пока в 1865 г. Кекуле не предложил правильную структуру.

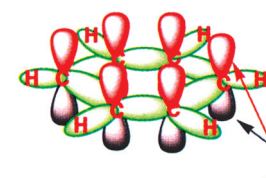


Рассмотрим теперь молекулярные орбитали для бензола, описываемого структурой Кекуле. Как и в случае простых алкенов, каждый атом углерода имеет  $sp^2$ -гибридизацию, а одна  $p$ -орбиталь остается «свободной».  $\sigma$ -Остов бензольного кольца подобен  $\sigma$ -остову алкена. Однако при рассмотрении  $p$ -орбиталей встает одна проблема – неясно, какие пары орбиталей будут взаимодействовать с образованием  $\pi$ -связей. Кажется, что существуют две возможности  $\pi$ -связывания.

Объединение разных пар  $p$ -орбиталей приводит к образованию двойных связей в различных положениях



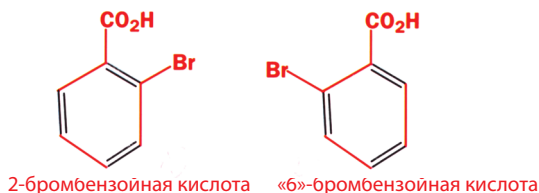
$\sigma$ -связи показаны зеленым



разные фазы каждой  $p$ -орбитали показаны красным и черным

Для самого бензола эти две формы эквивалентны, но в случае 1,2- или 1,3-дизамещенных производных бензола такие две формы должны различаться. Был разработан и осуществлен синтез этих двух соединений, однако

полученные продукты оказались идентичны. Возникла новая проблема для Кекуле – ведь казалось, что его структура ошибочна. Однако он предложил простое решение, предположив, что в бензоле наблюдается быстрое равновесное взаимопревращение двух указанных форм. Это ведет к структуре, промежуточной между ними. Такое быстрое равновесие между двумя формами было названо «резонансом».

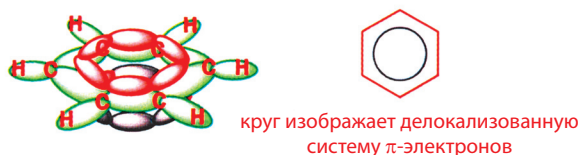


Если двойные связи локализованы, то эти два соединения должны быть химически различными (двойные связи нарисованы короче, чем одинарные, именно для того, чтобы подчеркнуть эту разницу).

■ При взаимодействии этих шести атомных *p*-орбиталей действительно образуются шесть молекулярных орбиталей. Мы рассмотрим форму всех этих орбиталей в этой главе несколько позже, когда будем обсуждать бензол и ароматичность более подробно.

Метод молекулярных орбиталей дает ответ на этот вопрос. Мы знаем, что все шесть атомных *p*-орбиталей могут взаимодействовать, образуя шесть новых молекулярных орбиталей. Одна из них, имеющая самую низкую энергию, образует кольцо электронной плотности выше и ниже плоскости молекулы. *Не существует резонанса* между двумя структурами Кекуле в молекуле бензола – электроны на его молекулярных орбиталях поровну распределяются между всеми атомами углерода. Однако термин «резонанс» до сих пор иногда используется (но не в этом учебнике!) для описания подобного смешивания молекулярных орбиталей.

Мы будем говорить, что  $\pi$ -электроны в бензоле **делокализованы**, т. е. они расположены не на отдельных двойных связях, соединяющих пары атомов углерода, а распределены (делокализованы) между всеми шестью атомами кольца. Альтернативный способ изображения бензола показывает  $\pi$ -систему не как набор двойных связей, а с помощью кольца внутри  $\sigma$ -остова молекулы.

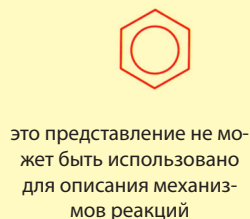


Итак,  $\pi$ -электроны *не локализованы* на чередующихся с одинарными двойных связях, а *распределены по всей системе*, находясь на молекулярной орбитали, имеющей форму кольца. (Форму всех остальных орбиталей мы рассмотрим позднее.) Такие электроны называют **делокализованными**. Теоретические расчеты и экспериментальные наблюдения подтверждают эту модель. Изучение методом газовой электронографии показывает, что бензол имеет строение правильного плоского шестиугольника, в котором все длины связей углерод – углерод одинаковы (139,5 пм). Эта длина межатомного расстояния является промежуточной между длинами одинарной связи углерод – углерод (154,1 пм) и полноценной двойной связи (133,7 пм). Другое важное доказательство существования этого кольца электронов получено методом ЯМР  $^1\text{H}$  и обсуждается на с. 351.

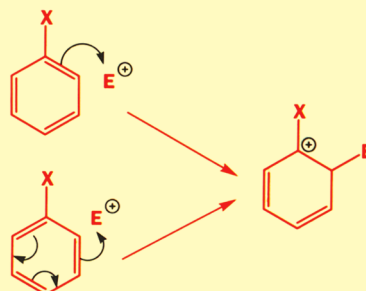


### Структура Кекуле используется для представления механизмов реакций

Изображение молекулы бензола с помощью кольца внутри остова молекулы создает небольшую проблему для современной органической химии, поскольку, используя подобное делокализованное представление  $\pi$ -системы бензола, невозможно написать механизм реакции, применяя изогнутые стрелки для изображения движения пары электронов. Это означает, что для того чтобы написать значимый по смыслу механизм, мы должны нарисовать бензол, в котором двойные связи локализованы. Мы будем использовать такие структуры, но при этом необходимо помнить, что в действительности двойные связи делокализованы. Поэтому когда мы рисуем их, не важно, как они расположены внутри кольца.



неважно, как вы нарисуете связи в бензольном кольце, – поскольку оба изображения дают один и тот же результат, но в одном случае используется больше стрелок, чем в другом

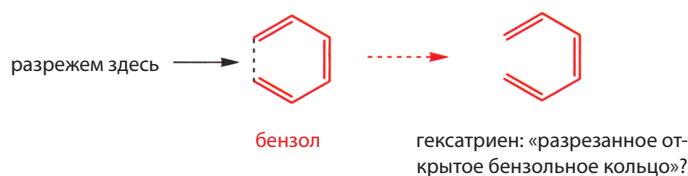


### • Терминология делокализации

Вопрос о том, какие термины нужно использовать для описания делокализации, горячо обсуждается многие годы. Такие термины, как резонанс, мезомерия, сопряжение и делокализация, – это только часть из используемых в данном учебнике терминов. Вы уже заметили, что нам не нравится термин «резонанс», поскольку он наводит на мысль, что в молекуле действительно происходит быстрый переход между локализованными формами. Мы будем использовать такие термины, как «сопряжение» и «делокализация»: сопряжение применяется при обсуждении эффектов, возникающих в результате чередования двойных и одинарных связей, а **делокализация** – в основном при обсуждении молекулярных орбиталей, охватывающих всю систему. Электроны *делокализованы* по всей системе *сопряженных* связей.

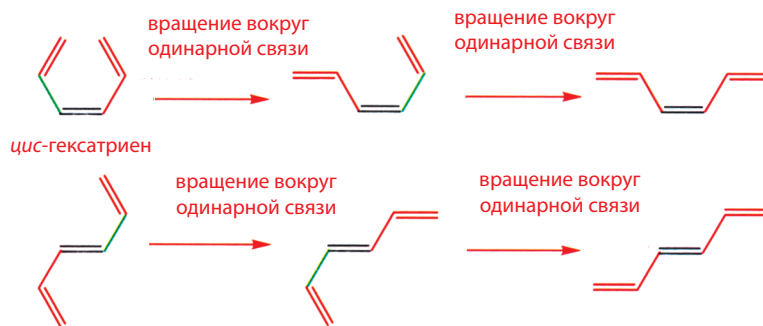
### Нециклические полиены

Как ведет себя молекула, в которой три двойные связи C=C находятся не в цикле, а являются частью углеродной цепи? Какова структура гексатриена? Равны ли в нем длины всех связей?





Существует два изомера гексатриена: *цис* и *транс* (имеется в виду геометрия центральной двойной связи). Два изомера имеют различные химические и физические свойства. Следует отметить, что вращение вокруг одинарных связей в этой молекуле еще возможно, хотя и несколько затруднено по сравнению с вращением вокруг обычной одинарной связи. Для каждого изомера существуют три разные плоские конформации. Сохраняя центральную двойную связь (выделенную черным) неизменной, мы можем осуществлять вращение в молекуле вокруг каждой из выделенных зеленым  $\sigma$ -связей. На приведенной ниже схеме в каждом ряду показаны разные способы изображения одного и того же соединения.

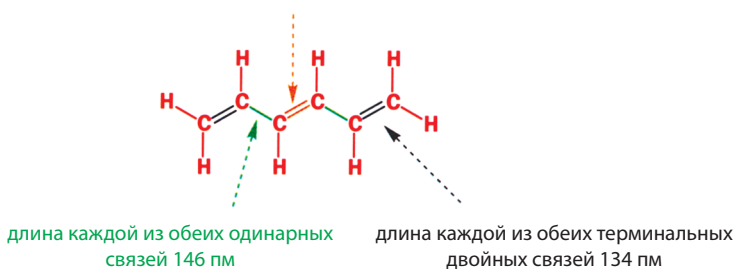


*транс*-гексатриен

Структуры как *цис*-, так и *транс*-гексатриена были определены методом газовой электронографии. Они имеют две важные особенности:

- обе структуры практически плоские (хотя вследствие пространственных затруднений в *цис*-форме наблюдается некоторое отклонение от планарности),
- молекулы содержат двойные и одинарные связи, но центральная двойная связь в каждом случае слегка длиннее, чем концевые (терминальные) двойные связи, а одинарные связи несколько короче, чем «стандартная» одинарная связь.

длина этой двойной связи 137 пм



стандартные значения длин связей: одинарная – 154 пм  
двойная – 134 пм

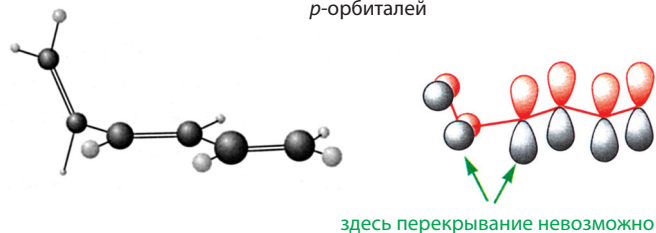
На приведенном рисунке показана наиболее стабильная форма *транс*-гексатриена.

Почему эта структура плоская и почему длины связей отличаются от своих стандартных значений? Эта ситуация несколько напоминает случай с бензолом, и ответы на эти вопросы также лежат в природе молекулярных орбиталей, которые образуются при взаимодействии шести *p*-орбиталей гексатриена. Как и в случае бензола, все эти орбитали могут взаимодействовать одновременно, образуя одну большую молекулярную орбиталь,

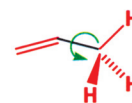
Более подробно смысл термина «конформация» молекулы обсуждается в гл. 18 (т. 2).

простирающуюся по всей молекуле. Однако  $p$ -орбитали могут перекрываться и объединяться только в том случае, если молекула плоская (планарная).

Так как  $p$ -орбитали атомов углерода в положениях 2 и 3 гексатриена перекрываются, эта  $\sigma$ -связь частично имеет характер двойной связи, что помогает сохранять планарность молекулы. Такое перекрывание означает, что осуществить поворот вокруг «формально одинарной связи» C2 – C3 несколько сложнее, чем можно было бы ожидать. Для этого требуется преодолеть энергетический барьер примерно в 30 кДж/моль, в то время как барьер вращения вокруг одинарной связи в пропене составляет только 3 кДж/моль.



при повороте фрагментов молекулы вокруг одинарной связи одна пара  $p$ -орбиталей более не перекрывается с остальными



для вращения вокруг этой связи требуется только 3 кДж/моль



вследствие перекрывания между  $p$ -орбиталями атомов углерода C(2) – C(3) вращение становится затрудненным и требует уже более 30 кДж/моль

Итак, мы нашли ответ на вопрос, почему молекула принимает плоскую структуру. Но чтобы понять, почему длины связей несколько отличаются от стандартных значений и от значения длин связей в бензоле, необходимо рассмотреть все молекулярные орбитали гексатриена. Для этого мы прежде всего должны изучить более простые системы и серьезно обсудить, что такое сопряжение.

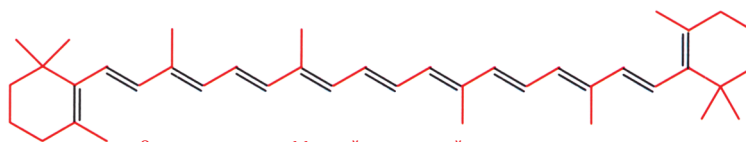
## Сопряжение

В бензоле и гексатриене каждый атом углерода имеет  $sp^2$ -гибридизацию, при этом оставшиеся  $p$ -орбитали могут перекрываться со своими соседями. Непрерывная цепь  $p$ -орбиталей – следствие чередования двойных и одинарных связей. Когда две двойные связи разделены только одной одинарной связью, двойные связи называют **сопряженными**. Сопряженные двойные связи отличаются по свойствам от изолированных двойных связей как физически (как мы уже видели, часто они длиннее, чем несопряженные), так и химически (гл. 10, 23 и 35).

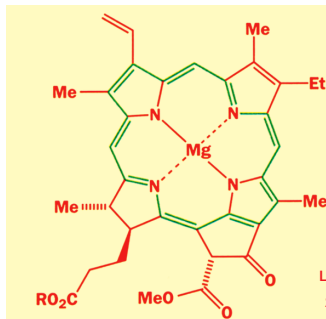
### Сопряженные системы

В словаре одно из значений слова «сопряженные» определяется как «соединенные вместе, особенно попарно» и как «действующие совместно». Это действительно очень хорошо соответствует химическому поведению сопряженных двойных связей, так как свойства сопряженной системы часто отличаются от свойств образующих ее компонентов. Мы используем термин *сопряжение* для описания связей, а термин *делокализация* для описания электронов.

Вы уже встречали в этой книге несколько сопряженных систем: вспомните ликопин в начале этой главы и  $\beta$ -каротин в гл. 3. Между всеми 11 двойными связями  $\beta$ -каротина находится только по одной одинарной связи. Здесь мы снова видим длинную углеродную цепь, в которой все  $p$ -орбитали могут перекрываться с образованием молекулярных орбиталей.



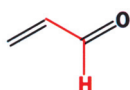
$\beta$ -каротин – все 11 двойных связей являются сопряженными



Другим очень важным соединением с высокой степенью сопряжения является хлорофилл. Это зеленый растительный пигмент, без которого жизнь на Земле не может существовать<sup>1)</sup>.

структура хлорофилла

цикл, выделенный зеленым цветом, является полностью сопряженной системой

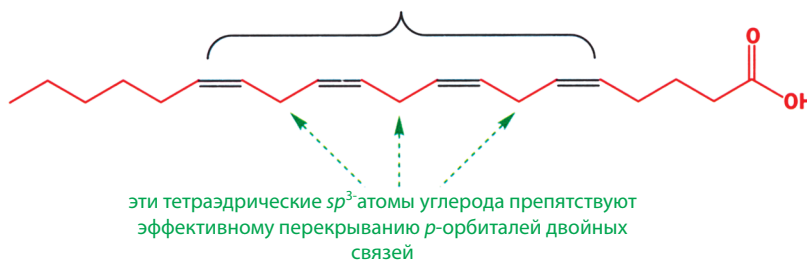


пропеналь (акролеин):  
связь C=C сопряжена со связью C=O  
альдегидной группы

Для существования сопряженной системы необязательно наличие двух двойных связей углерод – углерод: двойные связи C=C и C=O в пропенале (акролеине) также являются сопряженными. Химические свойства таких сопряженных карбонильных соединений значительно отличаются от свойств образующих эту систему компонентов (гл. 10).

Важно, чтобы двойные связи были разделены *одной и только одной* одинарной связью. Вспомните ненасыщенную жирную кислоту (линолевую кислоту), которую вы встречали в гл. 3. Другой важной жирной кислотой, имеющей даже большую степень ненасыщенности, является арахидоновая кислота. В этой структуре ни одна из четырех двойных связей не является сопряженной, так как между любыми двумя двойными связями имеется  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода. Это означает, что  $p$ -орбитали двойных связей не способны вступать в эффективное перекрывание, поскольку двойные связи отделены друг от друга насыщенными атомами углерода.

эти четыре двойные связи не являются сопряженными –  
все они разделены двумя одинарными связями



эти тетраэдрические  $sp^3$ -атомы углерода препятствуют  
эффективному перекрыванию  $p$ -орбиталей двойных  
связей



аллен

Если с одним атомом напрямую связаны две двойные связи, т. е. отсутствует разделяющая их одинарная связь, то сопряжение снова оказывается невозможным. Простейшим соединением такого типа является аллен.

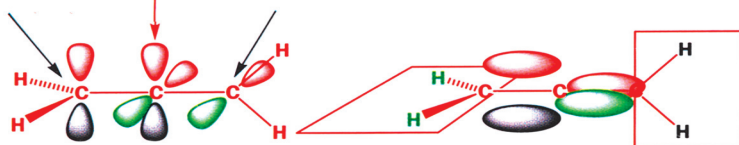
Если мы рассмотрим расположение  $p$ -орбиталей в этой системе, то легко увидеть, почему здесь делокализация невозможна – две  $\pi$ -связи расположены перпендикулярно друг другу.

<sup>1)</sup> Очевидно, это утверждение может относиться только к достаточно развитым формам жизни. Растения, а следовательно, и хлорофилл появились в ходе эволюции уже существовавших низших форм жизни. – Прим. перев.

центральный атом углерода имеет  $sp$ -гибридизацию

терминальный атом углерода имеет  $sp^2$ -гибридизацию

терминальный атом углерода имеет  $sp^2$ -гибридизацию



$\pi$ -связи, образующиеся в результате перекрывания  $p$ -орбиталей, должны находиться под прямым углом друг к другу

перпендикулярно расположены не только две  $\pi$ -связи, но и две метиленовые группы

### • Требования, необходимые для сопряжения между связями

- Сопряжение возможно между двойными связями, разделенными одной одинарной связью.
- Если двойные связи разделены двумя одинарными связями или если разделения нет вовсе, то сопряжение отсутствует.

## Аллильная система

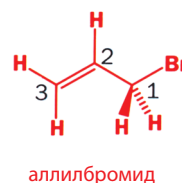
### Аллильный катион

Мы не говорим, что две  $p$ -орбитали являются сопряженными, — они просто образуют двойную связь. Но тогда возникает вопрос, начиная с какого числа  $p$ -орбиталей можно говорить о сопряжении между ними? Очевидно, двойные связи бутадиена, где есть четыре  $p$ -орбитали, являются сопряженными.



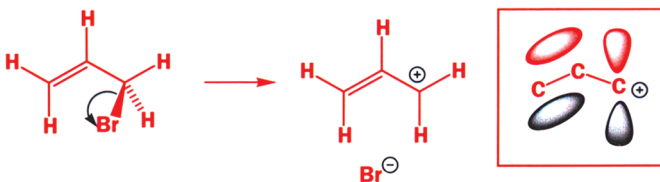
Но могут ли взаимодействовать три  $p$ -орбитали? Прежде чем ответить на этот вопрос, необходимо найти ответ на другой: как можно получить изолированную  $p$ -орбиталь? Ведь половина двойной связи не может существовать сама по себе. Рассмотрим аллилбромид (проп-2-енилбромид или 1-бромпроп-2-ен). В этом соединении с атомом углерода в положении 1 соединены четыре атома (углерод, два водорода и атом брома), поэтому он имеет тетраэдрическую геометрию ( $sp^3$ -гибридизованный).

Бром — более электроотрицательный атом по сравнению с углеродом, поэтому связь  $C-Br$  поляризована в направлении брома. Если эту связь полностью разорвать, то бром сохранит оба электрона связи  $C-Br$  и превратится в бромид-ион  $Br^-$ . Это приведет также к образованию органического катиона. В этой частице с терминальным атомом углерода соединены только три группы, поэтому этот атом становится тригональным ( $sp^2$ -гибридизованным). Поскольку на этом атоме углероде остается вакантная  $p$ -орбиталь, она может взаимодействовать с  $\pi$ -связью с образованием новой молекулярной орбитали аллильной системы.



аллилбромид

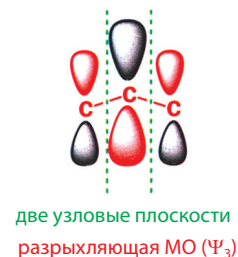
*p*-орбиталь имеет подходящую симметрию, для того чтобы взаимодействовать с  $\pi$ -связью с образованием новой МО аллильной системы



► Чем большее число орбиталей взаимодействует, тем труднее наглядно и убедительно представить формы соответствующих молекулярных орбиталей. В дальнейшем для изображения молекулярных орбиталей мы часто будем просто использовать набор атомных орбиталей.

Можно рассматривать взаимодействие *p*-орбитали с  $\pi$ -связью, но удобнее рассмотреть, как взаимодействуют все три *p*-орбитали, подобно тому, как мы рассматривали образование  $\pi$ -связи при взаимодействии двух *p*-орбиталей. При взаимодействии трех атомных орбиталей (три  $2p$ -орбитали атомов углерода) мы должны получить три молекулярные орбитали. Орбиталь с наименьшей энергией образуется, если все три атомные орбитали взаимодействуют связывающим образом. Это связывающая орбиталь, в ней все взаимодействия имеют связывающую природу.

В следующей орбитали должен появиться один узел, так как каждая более высоколежащая орбиталь имеет на один узел больше, чем предыдущая (см. гл. 4). Введение одного узла в такую систему при сохранении требований симметрии возможно только в том случае, если узловая плоскость проходит через центральный атом. Это означает, что если данная орбиталь будет занята, то на центральном атоме будет отсутствовать электронная плотность. Так как при этом взаимодействие между соседними атомными орбиталями отсутствует (нет ни связывающего, ни антисвязывающего взаимодействия), такая орбиталь является несвязывающей.



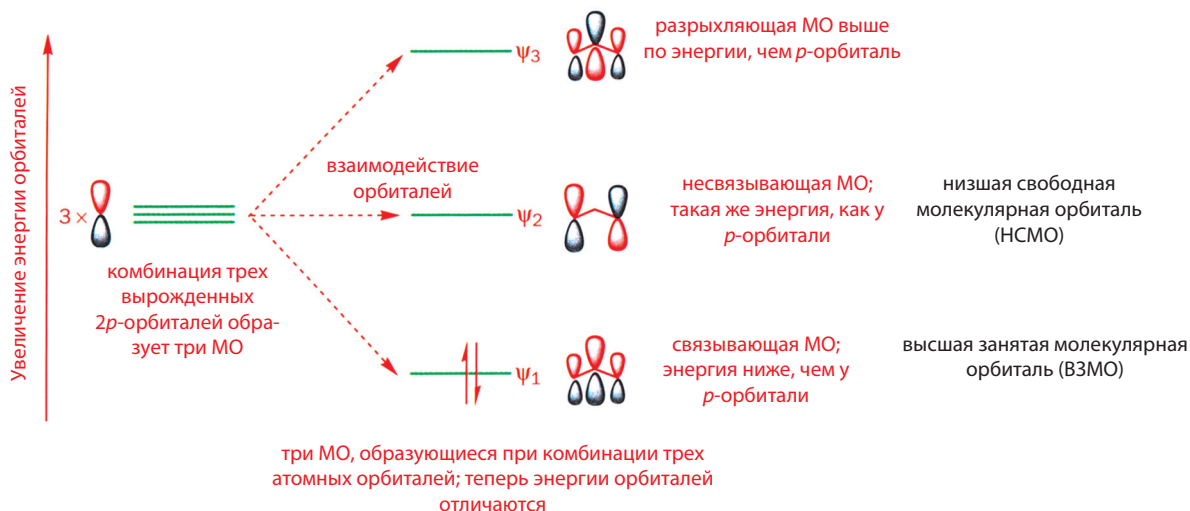
► Необходимо помнить следующее:

1. Здесь мы просто рассматриваем комбинации атомных орбиталей, независимо от того, находились ли на этих орбиталях электроны. Получающиеся молекулярные орбитали мы заселяем позднее, начиная с орбитали с низшей энергией и двигаясь вверх до тех пор, пока мы не используем все имеющиеся у нас электроны.
2. Этот метод помогает нам относительно просто определить формы и энергии молекулярных орбиталей. Конечно, в реальной молекуле не происходит какого-либо расщепления старых молекулярных орбиталей на невзаимодействующие атомные орбитали с последующим образованием из них новых молекулярных орбиталей, но с формальной точки зрения такую операцию можно провести.

Последняя молекулярная орбиталь должна иметь две узловые плоскости. Все взаимодействия атомных орбиталей являются в этом случае антисвязывающими, поэтому получающаяся молекулярная орбиталь будет разрыхляющей орбиталью. Всю полученную информацию представим в виде диаграммы энергетических уровней молекулярных орбиталей (рис. 7. 2).

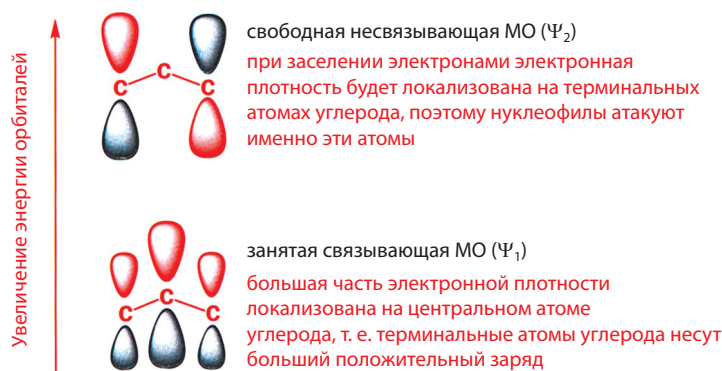
Два электрона, образующие  $\pi$ -связь в аллилбромиде, занимают орбиталь с низшей энергией (связывающую молекулярную орбиталь  $\Psi_1$ ) и распределены между всеми тремя атомами углерода. Электроны с наивысшей энергией (следовательно, наиболее реакционноспособные) находятся на ВЗМО. Но так как в этом случае аллильный катион имеет суммарный положительный заряд, нельзя ожидать, что он будет действовать как нуклеофил. Гораздо более важна вакантная несвязывающая молекулярная орбиталь – НСМО

(несвязывающая орбиталь  $\Psi_2$ ). При взаимодействии аллильного катиона с нуклеофилом последний должен атаковать именно эту орбиталь. Из приведенной на рис. 7.3 орбитальной диаграммы следует, что электронная



**Рис. 7.2.** Диаграмма энергетических уровней молекулярных орбиталей аллильного катиона.

пара нуклеофила должна атаковать терминальные атомы углерода, но не центральный атом, поскольку при заселении несвязывающей орбитали  $\Psi_2$  электронная плотность должна быть сосредоточена исключительно на терминальных атомах углерода, а на центральном атоме она отсутствует. Возможен и другой способ определения того, как будет протекать взаимодействие с нуклеофилом. Для этого надо выяснить, на каком атоме углерода в аллильном катионе электронная плотность будет наименьшей. В этом случае



► Существуют и молекулярные орбитали  $\sigma$ -скелета, но нет необходимости их рассматривать, поскольку энергии занятых  $\sigma$ -связывающих МО значительно ниже, чем энергия  $\pi$ -орбитали, а энергии вакантных разрыхляющих МО  $\sigma$ -связей значительно выше, чем энергия разрыхляющей  $\pi^*$ -МО.

**Рис. 7.3.** Граничные МО аллильного катиона.



► **Коэффициент** описывает вклад индивидуальной атомной орбитали в молекулярную орбиталь. Для наглядности его величина отражена здесь размером доли (лопасти) на каждом атоме.

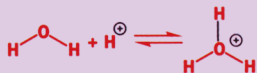


изогнутые стрелки показывают, что положительный заряд распределен между обоими терминальными атомами

► Не путайте стрелку делокализации со знаком равновесия. Диаграмма, подобная представленной ниже, будет неправильной:



Пару стрелок (знак равновесия) можно использовать только в том случае, когда движутся атомы и частицы отличаются по меньшей мере одной  $\sigma$ -связью. Возможно, простейшая реакция, которую можно описать таким образом, – это протонирование воды (процесс переноса протона). Здесь образующаяся или разрывающаяся  $\sigma$ -связь O–H выделена черным цветом.



единственной орбиталью, на которой находятся электроны, является связывающая молекулярная орбиталь  $\Psi_1$ . Из величин коэффициентов на каждом атоме мы можем увидеть, что на центральном атоме углерода электронная плотность выше, чем на терминальных атомах. Следовательно, терминальные атомы должны иметь больший положительный заряд, чем центральный атом, и поэтому нуклеофил атакует именно терминальные атомы.

### Способы изображения аллильного катиона

Можем ли мы представить всю информацию, о которой шла речь в предыдущем разделе, с помощью изогнутых стрелок? Ответ прост: нет не можем. Изогнутые стрелки показывают *движение* пары электронов. Но электроны на самом деле не движутся в этой системе – они просто распределены по всем трем атомам углерода, причем большая часть электронной плотности локализована на центральном атоме. Но с помощью изогнутых стрелок можно показать эквивалентность двух терминальных атомов, тем самым демонстрируя, что положительный заряд распределен между этими двумя атомами.

Изогнутые стрелки, которые использованы в этом представлении, несколько отличаются от изогнутых стрелок, применявшихся в гл. 5 для описания образования и разрыва связей в механизмах органических реакций. Как и в обычных механизмах, мы получаем вторую структуру, предполагая, что изогнутые стрелки означают движение двух электронов. Иначе говоря, структура, нарисованная справа, является результатом «реакции», показанной на структуре слева, и наоборот. Но эти «реакции» представляют собой только движение электронов, и *ничего более*. В частности, атомы не движутся, а  $\sigma$ -связи не образуются и не разрываются. Эти две структуры представляют собой только два разных способа изображения одной и той же частицы. Для изображения делокализации мы используем обоюдоострые стрелки ( $\leftrightarrow$ ), называемые **стрелками делокализации**. Используя их, мы еще раз хотим подчеркнуть, что наши простые структуры с фиксированными связями не являются полностью правильным описанием.

Основной недостаток этих формул состоит в том, что они наводят на мысль, будто положительный заряд (а значит, и двойная связь) действительно прыгают с одного конца молекулы на другой. Но, как мы видели, это вовсе не так. Лучше отражает реальную структуру формула, в которой используются парциальные заряды и пунктир. Однако этой формулой трудно пользоваться при изображении механизмов реакций с помощью стрелок, описывающих движение пар электронов. В этом отношении такая формула похожа на формулу бензола с вписанной в цикл окружностью. Каждая из двух обсуждаемых формул аллильного катиона имеет свои достоинства; и в дальнейшем мы будем использовать обе.



формула подчеркивает эквивалентность обеих связей и распределение заряда на обоих концевых атомах системы

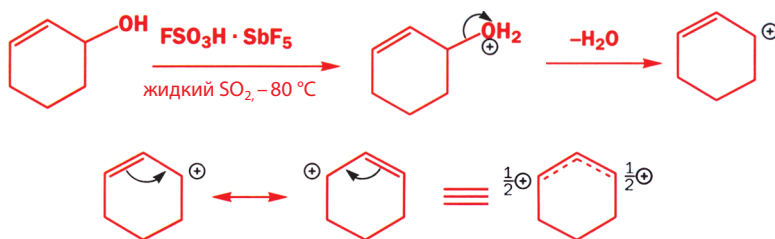
### • Суммируем результаты обсуждения системы аллильного катиона:

- Два электрона  $\pi$ -системы распределены по всем трем атомам углерода, причем на центральном атоме углерода электронная плотность выше, чем на терминальных атомах.

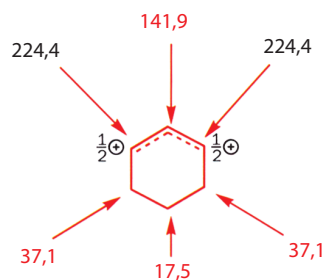
- В системе нет локализованных двойной и одинарной связей – обе связи С–С идентичны и имеют промежуточный порядок, (между порядками двойной и одинарной связей).
- Оба терминальных атома углерода эквивалентны.
- Положительный заряд поровну распределен между двумя терминальными атомами углерода. НСМО молекулы показывает, что нуклеофилы атакуют именно эти атомы.

### Делокализованный аллильный катион можно сравнить с локализованными карбокатионами с помощью ЯМР

В приведенной ниже реакции очень сильная кислота (называемая суперкислотой, см. гл. 17) протонирует ОН-группу 3-циклогексенола, после чего эта группа отщепляется в виде воды. Неудивительно, что получающийся катион нестабилен и обычно быстро реагирует с нуклеофилом. Однако при низких температурах и отсутствии в реакционной системе нуклеофилов катион относительно стабилен, и даже можно записать его спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (при  $-80^\circ\text{C}$ ).



Распределение положительного заряда между двумя атомами углерода подтверждается спектром ЯМР  $^{13}\text{C}$  этого аллильного катиона, который обнаруживает у иона наличие плоскости симметрии. Большой химический сдвиг сигналов этих атомов углерода (224 м. д.), т. е. очень сильное дезэкранирование, указывает на пониженную электронную плотность, однако в спектрах локализованных катионов сдвиги значительно больше. А вот химический сдвиг сигнала центрального атома углерода равен 142 м. д., что почти типично для обычной двойной связи. Это свидетельствует о том,



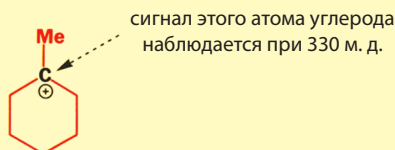
сдвиги в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в м. д.

обратите внимание на плоскость симметрии, проходящую вертикально через центр молекулы

что электронная плотность на центральном атоме в аллильном катионе не больше и не меньше, чем на атоме углерода обычной двойной связи.

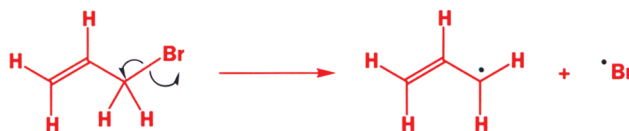
### Химический сдвиг сигнала в спектре ЯМР $^{13}\text{C}$ карбокатиона

В спектре этого локализованного карбокатиона наблюдается сигнал с чрезвычайно большим химическим сдвигом 330 м. д., что указывает на очень сильное дезэкранирование положительно заряженного атома углерода. И вновь вследствие нестабильности этой частицы спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  записывали при низкой температуре.

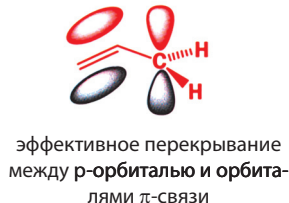
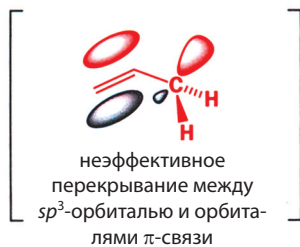


### Аллильный радикал

Когда аллилбромид превращается в аллильный катион, атом брома отщепляется в виде бромид-иона, забирая с собой оба электрона связи  $\text{C}-\text{Br}$ , т. е. связь  $\text{C}-\text{Br}$  расщепляется **гетеролитически**. Что произойдет, если эту связь разорвать **гомолитически**, оставив один электрон связи у атома углерода, а второй – у атома брома? При этом должны образоваться атом брома и аллильный радикал (напомним, что радикал содержит неспаренный электрон). Такую реакцию можно изобразить с помощью изогнутых стрелок с одной зазубринкой на конце (типа «рыболовного крючка», см. гл. 5). Если нормальная стрелка показывает движение двух электронов, то «рыболовный крючок» описывает движение одного.



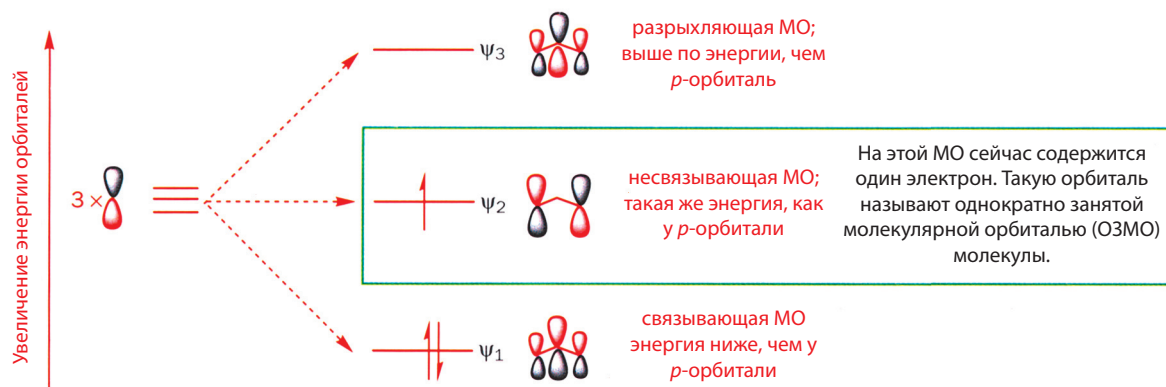
при гомолитическом расщеплении связи  $\text{C}-\text{Br}$  образуются атом брома и аллильный радикал.



В этом случае терминальный атом углерода имеет один неспаренный электрон. Что о нем можно сказать? До разрыва связи терминальный атом углерода имел  $sp^3$ -гибридизацию, и можно предположить, что неспаренный электрон остается на  $sp^3$ -орбитали. Однако  $sp^3$ -орбиталь не может эффективно перекрываться с орбиталями  $\pi$ -связи, и, вследствие этого, неспаренный электрон должен быть локализован на терминальном атоме углерода. Но если терминальный атом углерода станет тригональным ( $sp^2$ -гибридизованным), то неспаренный электрон окажется на  $p$ -орбитали, которая может взаимодействовать с орбиталями  $\pi$ -связи. Тогда неспаренный электрон будет распределен по всей молекуле, находясь на той самой несвязывающей орбитали, о которой мы говорили при обсуждении аллильного катиона.

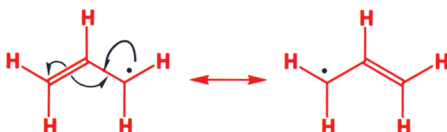
Как и для аллильного катиона, в этом случае снова возможна комбинация трех  $p$ -орбиталей. По сути, мы имеем две аналогичные ситуации: у нас есть те же атомы, те же орбитали и те же энергетические уровни. Фактически, диаграмма энергетических уровней молекулярных орбиталей (рис. 7.4) для этого соединения *совершенно такая же*, как и для аллильного катиона. Единственная разница заключается в числе электронов  $\pi$ -системы. Если в аллильном катионе  $\pi$ -система содержит два электрона, то в рассматриваемом случае их три (два электрона  $\pi$ -связи плюс неспаренный электрон). Где должен оказаться этот дополнительный электрон? Ответ ясен: он будет

находиться на следующей по энергии молекулярной орбитали – на несвязывающей молекулярной орбитали  $\Psi_2$ .



**Рис. 7.4.** Диаграмма энергетических уровней молекулярных орбиталей аллильного радикала.

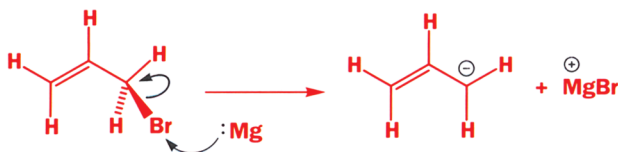
Избыточный электрон находится на своей собственной орбитали. Теперь эта орбиталь стала ВЗМО молекулы, но она также является и НСМО, так как может принять еще один электрон. Поэтому она, по очевидным причинам, называется **Однократно Занятой Молекулярной Орбиталью (ОЗМО)**. Пространственная форма этой орбитали свидетельствует о том, что неспаренный электрон локализован на терминальных атомах углерода. Это можно также показать, используя стрелки делокализации (снова для отображения движения одного электрона используется стрелка типа «рыболовного крючка»).



неспаренный электрон может находиться на любом из терминальных атомов углерода

### Аллильный анион

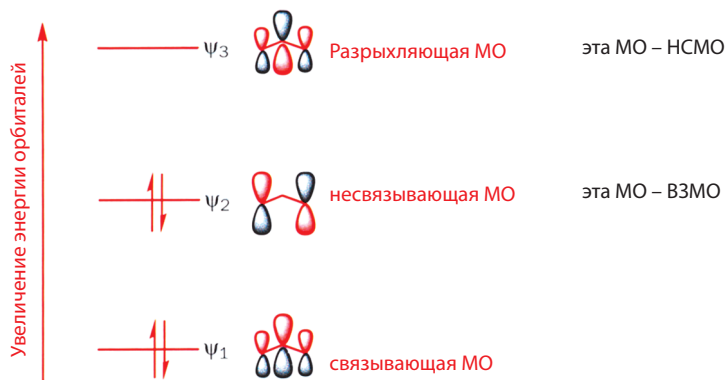
Что произойдет, если оба электрона связи C–Br аллилбромиды останутся на атоме углерода? Если мы удалим атом брома с помощью металла, например магния (см. гл. 9), то оба электрона остаются на атоме углерода, в результате чего аллильная система приобретает суммарный отрицательный заряд.



реакция аллилбромиды с металлом приводит к образованию аллильного аниона

Как и в предыдущих случаях, аллильный анион будет намного стабильнее, если отрицательный заряд распределен по всей системе, чем если он

локализован на одном из терминальных атомов углерода. Но эта делокализация возможна только в том случае, если отрицательный заряд находится на  $p$ -, но не на  $sp^3$ -орбитали. Диаграмма энергетических уровней молекулярных орбиталей (рис. 7.5) при этом, конечно, не изменяется. Все, что нам нужно сделать, – поместить избыточный электрон на несвязывающую орбиталь. В сумме система аллильного аниона содержит четыре  $\pi$ -электрона, два из которых изначально образовывали  $\pi$ -связь, а еще два принадлежали отрицательно заряженному атому углерода. В результате как связывающая, так и несвязывающая орбитали заняты полностью.



**Рис. 7.5.** Диаграмма энергетических уровней молекулярных орбиталей аллильного аниона.

Где локализована электронная плотность в  $\pi$ -системе аллильного аниона? Ответ на этот вопрос получить несколько сложнее, чем для аллильного катиона. Мы имеем две заполненные молекулярные орбитали, а электронная плотность является результатом суммирования по обеим орбиталям. Это означает, что электронная плотность имеется на всех трех атомах углерода. Однако в качестве ВЗМО аниона выступает несвязывающая молекулярная орбиталь с более высокой энергией. На этой орбитали электронная плотность отсутствует на центральном атоме углерода; она полностью локализована на терминальных атомах углерода. Следовательно, электрофилы будут атаковать аллильный анион именно по терминальным атомам углерода. Это удобно изобразить с помощью изогнутых стрелок.



изогнутые стрелки не только дают хорошее представление о ВЗМО, но и показывают, что отрицательный заряд сконцентрирован на терминальных атомах углерода. Но эти структуры наводят на мысль о существовании локализованных связей и зарядов в молекуле



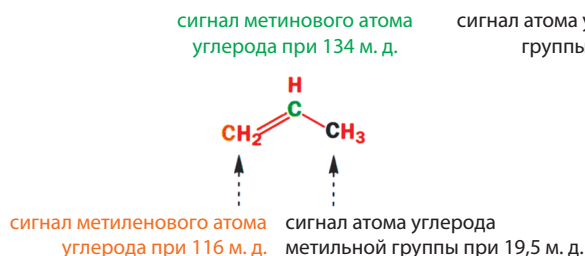
эти две структуры подчеркивают эквивалентность связей и делокализацию заряда по всей  $\pi$ -системе

Предсказания, сделанные на основе изучения молекулярных орбиталей, подтверждаются как реакциями аллильного аниона, так и его спектром ЯМР. Можно напрямую записать спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  аллильного аниона (например, в виде его литиевого производного). В этом спектре наблюдаются только два сигнала: сигнал центрального атома углерода при 147 м. д. и сигнал двух эквивалентных терминальных атомов углерода при 51 м. д.

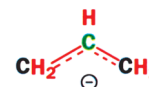
### • Суммируем результаты обсуждения системы аллильного аниона

- В системе отсутствуют локализованные двойные и одинарные связи: обе связи C–C одинаковы и промежуточные между двойной и одинарной связями.
- Оба терминальных атома углерода эквивалентны.
- Четыре электрона  $\pi$ -системы распределены по всем трем атомам углерода. На связывающей орбитали большая часть электронной плотности локализована на центральном атоме углерода, на несвязывающей орбитали электронная плотность локализована только на терминальных атомах углерода.
- Электроны с более высокой энергией, а значит имеющие большую реакционную способность (находящиеся на ВЗМО), распределены между двумя терминальными атомами. Следовательно, электрофилы будут реагировать именно с терминальными атомами углерода.

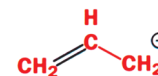
Значение химического сдвига сигнала центрального атома углерода 147 м. д. почти типично для атомов углерода двойной связи, в то время как сдвиг сигнала концевых атомов углерода промежуточный между значением сдвига, обычным для атома углерода двойной связи, и значением сдвига атома углерода, несущего отрицательный заряд. Кроме того, центральные атомы углерода аллильного катиона и аллильного аниона имеют почти одинаковые значения химического сдвига: 142 и 147 м. д. соответственно. При этом центральный атом углерода *аниона* несколько более дезэкранирован. Сравним эти данные со спектрами метиллития и самого пропена. Метиллитий дает в спектре единственный пик при –15 м. д., а пропен – три сигнала  $^{13}\text{C}$ , приведенные ниже.



сигнал центрального атома углерода при 147 м. д.



сигнал обоих терминальных атомов углерода наблюдается при 51 м. д.



спектр локализованной структуры, подобной этой, должен был бы сильно отличаться от спектра, измеренного экспериментально

## Другие системы аллильного типа

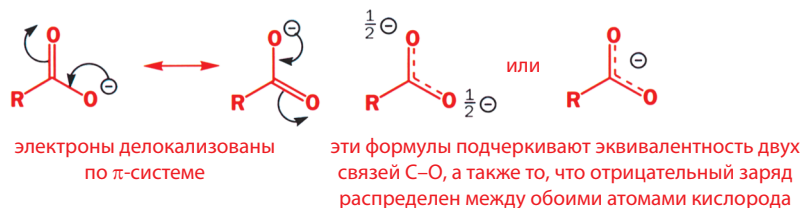
### Карбоксилат-анион

Вы уже встречали анион, который очень похож на аллил-анион. Это карбоксилат-анион, образующийся при депротонировании карбоновой кислоты под действием основания. В этой структуре также имеется двойная связь по соседству с одинарной связью, но в ней два атома углерода заменены атомами кислорода.





Согласно данным рентгеноструктурного анализа, длины обеих связей углерод–кислород в этом анионе одинаковы (136 пм) и их величины являются промежуточными между значениями, типичными для двойной (123 пм) и одинарной (143 пм) связей С–О. Это свидетельствует о том, что отрицательный заряд поровну распределен между двумя атомами кислорода.



Энергетические диаграммы молекулярных орбиталей карбоксилат-аниона и аллильной системы очень похожи. Однако в этом случае имеются два важных отличия:

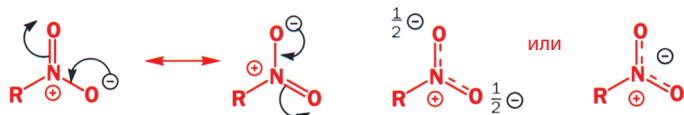
1. Коэффициенты атомных орбиталей, образующих молекулярные орбитали, отличаются от коэффициентов в аллильной системе. Кислород более электроотрицателен, чем углерод, поэтому электронная плотность на атомах кислорода выше, чем на терминальных атомах углерода аллильной системы.
2. Абсолютные значения энергии молекулярных орбиталей отличаются от значений в аллильной системе опять-таки вследствие различий в электроотрицательности атомов, образующих эти анионы. Такие же различия мы наблюдали ранее при сравнении молекулярных орбиталей этена и карбонильной группы (с. 143).

### Нитрогруппа

Нитрогруппа образована двумя атомами кислорода и соединенным с ними атомом азота, который в свою очередь связан с атомом углерода, например с углеродом алкильной группы. Возможны два способа изображения ее структуры: один использует формальные заряды, а другой – дативную связь. Отметим, что в каждом случае один атом кислорода описывается как соединенный с азотом двойной связью, а второй – одинарной. Неправильно рисовать оба атома кислорода двоевязанными, так как *азот не может иметь пять связей*. В этом случае он должен был бы удерживать 10 электронов, но для этого у него недостаточно орбиталей, на которых эти электроны могли бы разместиться.



К сожалению, обе правильные формулы не показывают эквивалентности двух связей N–O. Однако, как и ранее, наличие двойной связи N=O по соседству с одинарной связью N–O означает, что отрицательный заряд делокализован по обоим атомам кислорода. Это можно показать с помощью изогнутых стрелок.



электроны делокализованы по  $\pi$ -системе эти формулы подчеркивают эквивалентность двух связей N–O, а также то, что отрицательный заряд распределен между обоими атомами кислорода

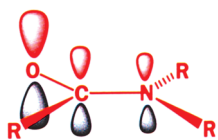
Таким образом, одну и ту же энергетическую диаграмму молекулярных орбиталей можно одинаково эффективно использовать для описания аллильных систем, карбоксилат-аниона и нитрогруппы. При этом отличаются только абсолютные энергии молекулярных орбиталей, так как в каждом случае связи образуют элементы, имеющие различные электроотрицательности.

### Амидная группа

Амидная группа – важнейшая функциональная группа в биомолекулах. Именно с помощью амидной связи аминокислоты соединяются вместе, образуя пептиды, которые, в свою очередь, образуют белки в организме человека. Структура этой группы кажется простой, но она имеет неожиданную особенность, которая в основном и обуславливает стабильность белков.

В аллильном анионе, карбоксилат-анионе и нитрогруппе  $\pi$ -система содержит четыре электрона, распределенных по трем атомам. Азот амидной группы имеет также электронную пару, которая может вступать в сопряжение с  $\pi$ -связью карбонильной группы. Как и ранее, для эффективного перекрывания с  $\pi$ -связью неподеленная пара электронов должна находиться на  $p$ -орбитали. Это в свою очередь означает, что атом азота должен быть  $sp^2$ -гибридизованным.

В карбоксилат-анионе отрицательный заряд распределен поровну между двумя атомами кислорода. В амиде заряда как такового нет, но неподелен-

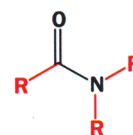


низшая  $\pi$ -орбиталь амида  
такое же расположение  $p$ -орбиталей, как  
и в аллильной системе

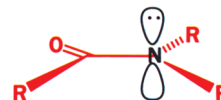
ная пара электронов азота распределена между атомами азота и кислорода. Поскольку кислород более электроотрицателен, чем азот, именно на нем сосредоточена большая часть электронной плотности этой  $\pi$ -системы. Поэтому размер  $p$ -орбитали атома кислорода на приведенном выше рисунке, представляющем низшую связывающую орбиталь амида, несколько больше, чем размер  $p$ -орбитали атома азота. С помощью изогнутых стрелок можно наглядно показать, как осуществляется эта делокализация.

Такое изображение имеет обычные недостатки. Изогнутые стрелки показывают движение пары электронов. Структура слева, следовательно,

Заметьте, что делокализация электронов в нитрогруппе аналогична делокализации в карбоксилат-анионе. Фактически нитрогруппа изоэлектронна карбоксилатной группе, т.е. обе системы имеют одинаковое число электронов.



амид

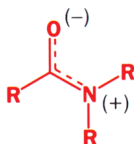


азот тригонален, причем его неподеленная пара электронов находится на  $p$ -орбитали



предполагает, что электроны перетекают от атома азота к атому кислорода. Но *это не так*: изображение молекулярной орбитали свидетельствует о том, что на самом деле электроны просто неравным образом распределены между тремя атомами  $\pi$ -системы, причем наибольшая электронная плотность сосредоточена на атоме кислорода. Можно изобразить это и по-другому. Формула справа показывает, что неподеленная пара электронов полностью переместилась к атому кислорода. Это снова неправильно: просто на атоме кислорода электронная плотность выше, чем на атоме азота. Обоюдоострые стрелки помогают показать, что электроны распределяются по  $\pi$ -системе неравномерно.

Приведенная на полях формула в определенном аспекте правильно изображает строение амида. Знаки + и – в скобках показывают, что на атомах кислорода и азота возникают заряды, но не целые. Возможно, их реальные значения близки к  $\pm \frac{1}{2}$ . Однако и эта формула имеет свой недостаток. Ее нельзя использовать для описания механизмов реакций с помощью изогнутых стрелок. Таким образом, каждую из приведенных формул можно использовать там, где она удобнее.



### • Суммируем полученные результаты

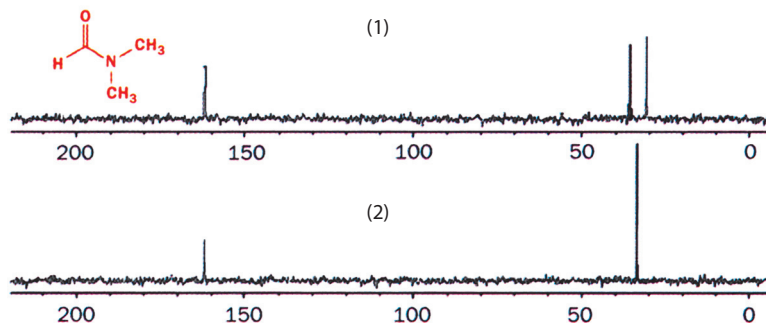
- Амидная группа планарна: атом углерода заместителя R при карбонильной группе и атомы, соединенные с атомом азота, лежат в одной плоскости.
- Неподеленная пара электронов атома азота частично смещена на атом кислорода карбонильной группы.
- Связь C–N в результате этого взаимодействия становится более прочной. Теперь она имеет частично характер двойной связи. Это означает также, что вследствие делокализации свободное вращение вокруг связи C–N, которое мы могли бы ожидать в случае одинарной связи, невозможно.
- Атом кислорода более электроотрицателен, чем атом азота. Следовательно, можно ожидать, что местом электрофильной атаки будет скорее атом кислорода, а не атом азота.
- Амидная группа в целом в результате делокализации становится более стабильной.

Амидная группа – функциональная группа исключительной важности, поэтому мы рассмотрим ее более детально.

### Структура амидной группы

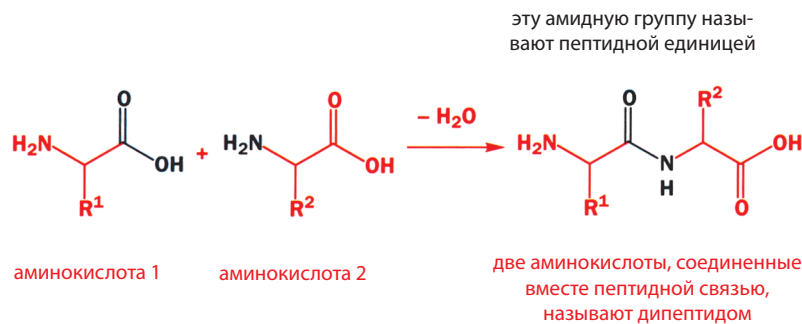
Откуда мы знаем, что амидная группа планарна? Рентгеноструктурный анализ дает на это самый простой и надежный ответ. Другие методы, например метод газовой электронографии, также показывают, что простые жидкие амиды, например N,N-диметилформамид, тоже имеют плоскую структуру.

Длина связи C–N амидной группы ближе к стандартной длине двойной связи C=N (127 пм), чем к обычной длине одинарной связи C–N (149 пм). Этот частично двойной характер связи приводит к тому, что вращение вокруг связи C–N становится заторможенным. Так, необходимо затратить 88 кДж/моль, чтобы осуществить поворот вокруг связи C–N в ДМФА. (Напомним, что для такого поворота вокруг настоящей двойной связи C=C требуется ~260 кДж/моль.) Поскольку при комнатной температуре молекулы не обладают такой энергией, во всех экспериментах, проводимых в этих условиях, амидную связь C–N можно рассматривать как имеющую фиксированную геометрию, т. е. как будто двойную связь. Это хорошо видно в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  диметилформамида (рис. 7.6). Сколько сигналов вы ожидаете увидеть в спектре этой молекулы? Она содержит три атома углерода, и появляются три сигнала – две метильные группы при атоме азота неэквивалентны! Если бы свободное вращение вокруг связи C–N было быстрым, то мы бы увидели только два сигнала. Действительно, при более высоких температурах в спектре этого соединения мы наблюдаем только два сигнала. В этих условиях молекулы обладают энергией, достаточной для преодоления вращательного барьера, что и обеспечивает быстрый обмен положениями метильных групп.

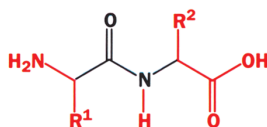


**Рис. 7.6.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ДМФА, измеренный при комнатной температуре (1) и при температурах выше 150 °C (2)

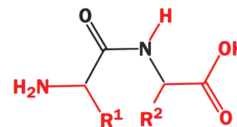
Белки образованы аминокислотами, которые соединяются друг с другом амидными связями. Аминогруппа одной аминокислоты взаимодействует с карбоксильной группой другой с образованием амида. Амиды, образующиеся при взаимодействии аминокислот, называют **пептидами**. Две аминокислоты, соединяясь, образуют дипептид, а если их соединяется несколько, то получается полипептид.



Образованная таким образом пептидная единица представляет собой жесткую плоскую структуру, поскольку вращение вокруг связи C–N в ней заторможено. Это означает, что возможно существование двух изомеров: *цис* и *транс*.



C=O и N-H имеют  
*транс*-ориентацию



C=O и N-H имеют  
*цис*-ориентацию

Установлено, что почти во всех природных белках пептидные единицы имеют *транс*-строение. Это неудивительно, поскольку в *цис*-форме возникают пространственные затруднения. По той же причине *транс*-дизамещенный алкен имеет более низкую энергию, чем *цис*-изомер.

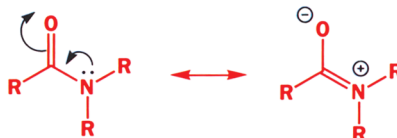
► Из гл. 3 мы знаем, что наличие сигналов в области  $1600\text{--}1800\text{ см}^{-1}$  в ИК-спектре соединения указывает на присутствие карбонильной группы. В области более высоких частот находятся полосы валентных колебаний групп C=O в ацилхлоридах и ангидридах кислот. В этих соединениях присутствует настоящая двойная связь C=O (порядок связи равен 2). На другом краю этой области (около  $1660\text{ см}^{-1}$ ) находятся полосы валентных колебаний связей C=O в амидах. Это означает, что связь C=O амидной группы занимает промежуточное положение между двойной и одинарной связью (порядок связи понижен примерно до 1,5). Все эти связи будут подробно обсуждаться в гл. 15. Сопряжение свободной пары электронов атома азота с карбонильной группой делает связь C-N более прочной, но ослабляет карбонильную связь C=O. Чем слабее связь, тем меньше энергии требуется для ее растяжения, а следовательно, тем ниже частота поглощения в ИК-спектре. Но в целом молекула становится более стабильной, что выражается, в частности, в понижении реакционной способности амидной группы (см. гл. 12).

### Пространственная структура белков и их биологическая активность.

Планарность пептидной единицы и ее *транс*-конфигурация накладывают серьезные ограничения на пространственную структуру, которую могут принимать белки. Понимание пространственной структуры белков очень важно. Например, каталитические свойства ферментов (белков, проявляющих каталитические свойства) определяются их пространственной структурой. Если эта структура слегка изменяется, то фермент перестает работать.

### Реакционная способность амидной группы

Подобно тому как делокализация стабилизирует аллильные катион, анион и радикал, амидная группа стабилизируется сопряжением неподеленной пары электронов атома азота с карбонильной группой. Аминогруппа – очень плохая уходящая группа, что в сочетании с таким сопряжением приводит к понижению реакционной способности амидов. Амиды – один из наименее реакционноспособных типов карбонильных соединений. Подробнее мы обсудим это в гл. 12.



смещение электронов к атому кислорода  
ослабляет карбонильную связь

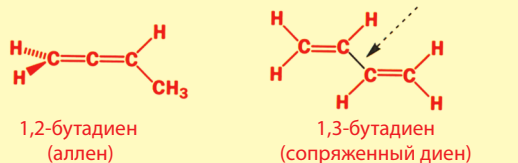
Более того, аминная часть амидной группы совсем не похожа на нормальную аминогруппу. Большинство аминов легко протонируются. Однако, поскольку неподеленная пара электронов амидного атома азота включена в  $\pi$ -систему, она менее доступна как для протонирования, так и для реакции с любым другим электрофилом. В результате амид предпочтительно протонируется по атому кислорода, причем даже по этому атому протонирование протекает с трудом (см. гл. 8, с. 285). Итак, сопряжение влияет на реакционную способность.

### Сопряжение двух $\pi$ -связей

Простейшее соединение, содержащее две сопряженные  $\pi$ -связи, – бутadiен. В результате вращения вокруг центральной одинарной связи C–C его плоская молекула может принимать две разные конформации. Вращение это несколько заторможено (барьер около  $30\text{ кДж/моль}$ ), но не так сильно, как в амидах (типичные значения барьеров вращения  $60\text{--}90\text{ кДж/моль}$ ). На что похожи молекулярные орбитали  $\pi$ -системы бутadiена? Молекулярная орбиталь с низшей энергией будет образована связывающей комбинацией  $p$ -орбиталей. Следующая по энергии орбиталь имеет одну узловую область, третья орбиталь – две, а молекулярная орбиталь с наивысшей энергией – три узловые области (т. е. все  $p$ -орбитали взаимодействуют в противофазе).

### Изомеры бутадиена

Бутадиен обычно называют 1,3-бутадиеном. Существует также и 1,2-бутадиен, который является еще одним примером аллена (с. 218).



### Молекулярные орбитали бутадиена

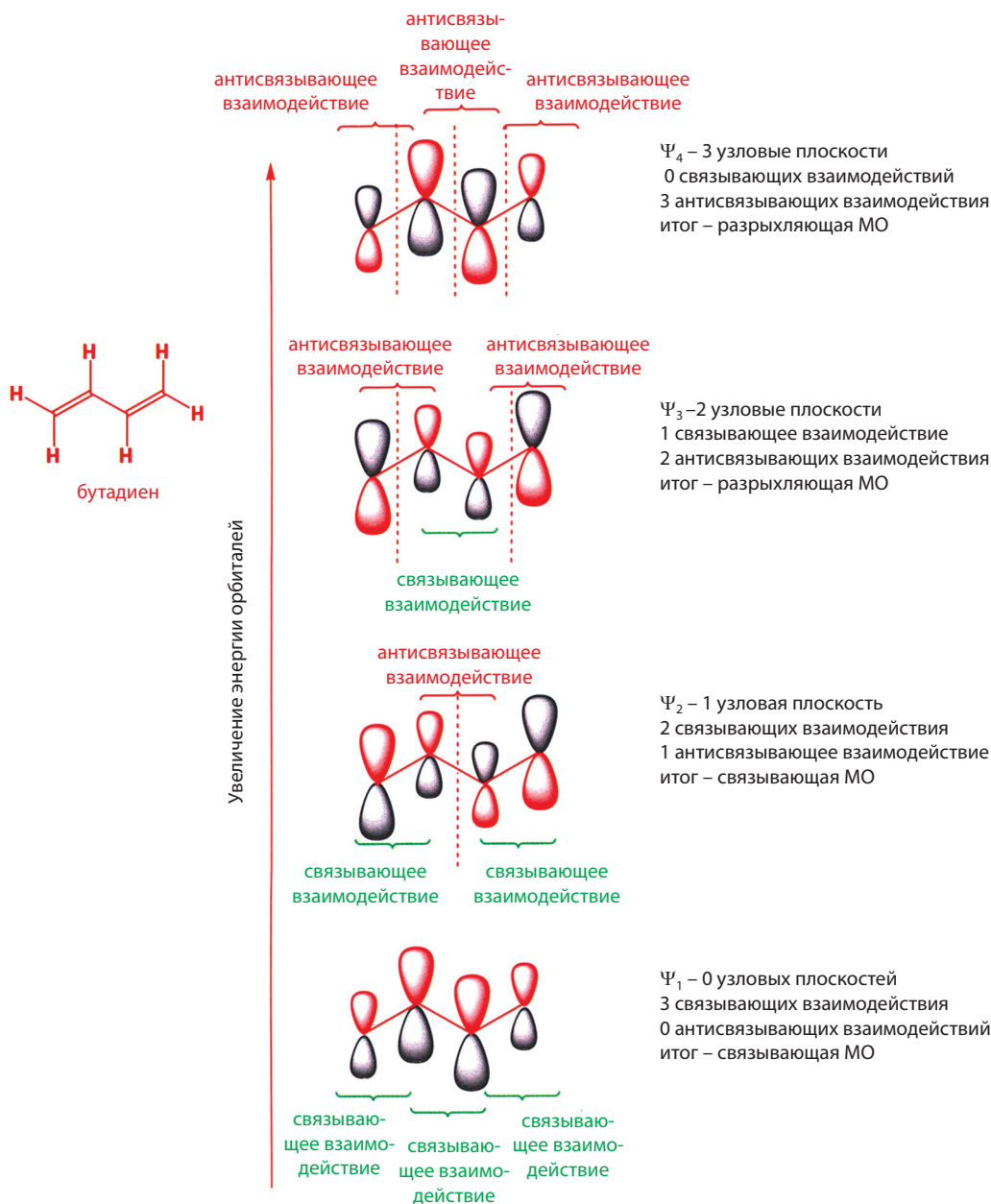
В бутадиене имеются две  $\pi$ -связи и, следовательно, его  $\pi$ -система образуется четырьмя электронами. Какие молекулярные орбитали будут заселены этими электронами? Поскольку на каждой молекулярной орбитали может находиться максимум два электрона, заполнены будут только две орбитали с наименьшей энергией. Рассмотрим эти орбитали внимательнее (рис. 7.7). На орбитали  $\Psi_1$ , связывающей орбитали с наименьшей энергией, электроны распределены по всем четырем атомам углерода (выше и ниже плоскости) в одной непрерывной орбитали. Здесь имеется связывание между всеми атомами. Оставшиеся два электрона находятся на орбитали  $\Psi_2$ . Эта орбиталь характеризуется связывающим взаимодействием между атомами углерода C-1 и C-2, а также между атомами C-3 и C-4, но *антисвязывающим* взаимодействием между атомами углерода C-2 и C-3. В общем, на обеих занятых  $\pi$ -орбиталях имеются связывающие электроны между атомами как C-1 и C-2, так и C-3 и C-4, но антисвязывающее взаимодействие между атомами C-2 и C-3 на орбитали  $\Psi_2$  частично компенсирует связывающее взаимодействие на орбитали  $\Psi_1$ . Это объясняет, почему не все связи в бутадиене одинаковы. Центральная связь больше напоминает одинарную связь, а концевые связи соответствуют двойным связям. Внимательнее рассмотрев коэффициенты (вклады)  $2p$ -АО каждого атома в орбитали  $\Psi_1$  и  $\Psi_2$ , можно увидеть, что связывающее взаимодействие в  $\Psi_1$  больше, чем антисвязывающее взаимодействие в  $\Psi_2$ . Таким образом, связь между атомами C-2 и C-3 в бутадиене имеет частично двойной характер, что и объясняет, почему существует небольшой барьер для вращения вокруг этой связи.

В кратком обсуждении гексатриена, приведенном ранее в этой главе, мы встречали аналогичный эффект. Теперь мы можем яснее его понять, рассмотрев молекулярные орбитали гексатриена, в котором имеются три двойные и две одинарные связи, причем вращение вокруг обеих одинарных связей несколько затруднено. Хотя и бутадиен, и гексатриен – сопряженные углеводороды с формально одинаковыми двойными и одинарными связями, длины этих связей в них различаются. Что же является реальным доказательством сопряжения? Как сопряжение проявляется в свойствах и реакциях этих соединений? Чтобы ответить на эти вопросы, мы снова рассмотрим диаграмму энергетических уровней бутадиена и сравним ее с диаграммой этилена, построив МО бутадиена из орбиталей этилена (рис. 7.8).

Здесь изображена диаграмма молекулярных орбиталей для  $\pi$ -орбиталей бутадиена, полученная как результат взаимодействия  $\pi$ -молекулярных орбиталей двух молекул этилена. Отметим некоторые важные моменты.

- Суммарная энергия двух связывающих молекулярных орбиталей бутадиена ниже, чем энергия двух молекулярных орбиталей этилена.

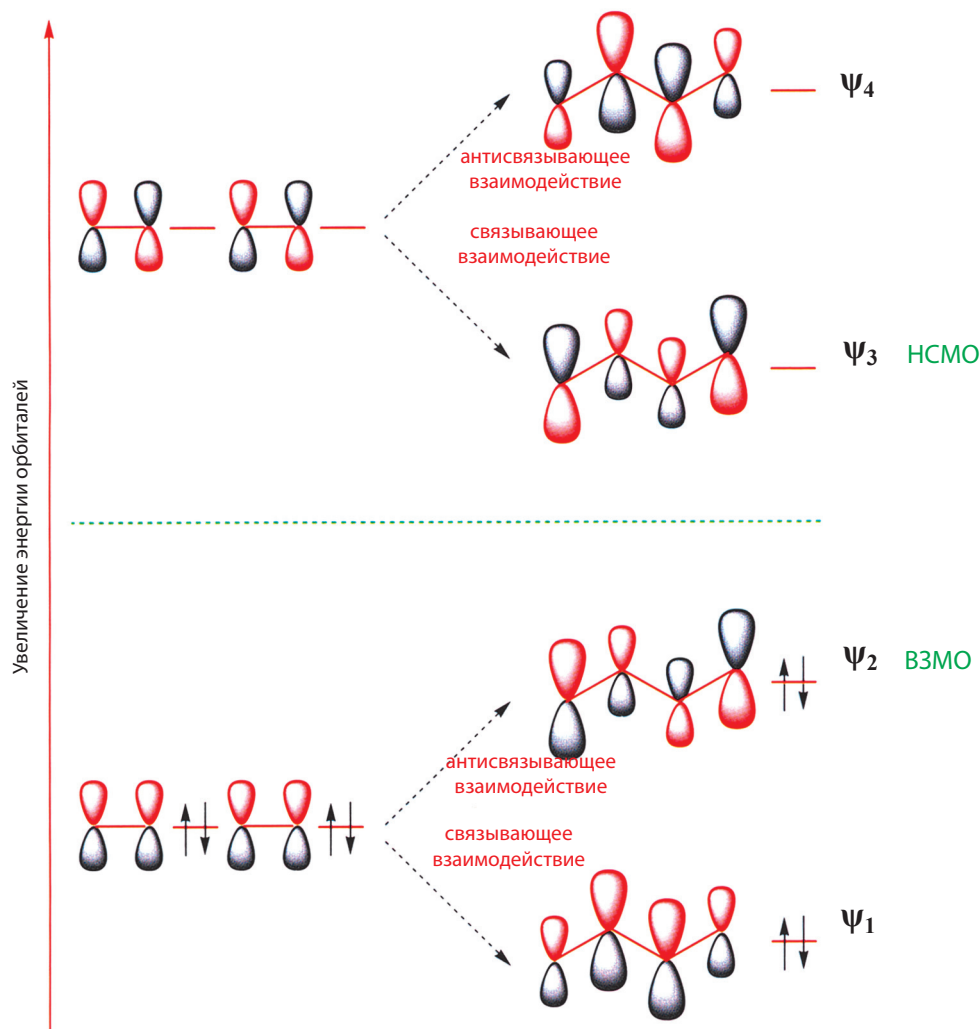




**Рис. 7.7. Молекулярные орбитали бутадиена.**

Это означает, что бутадиен термодинамически более стабилен, чем можно было бы ожидать, если бы его структура представляла собой две изолированные двойные связи.

- ВЗМО бутадиена *выше* по энергии, чем ВЗМО этилена. Это означает, что бутадиен должен быть *более* реакционноспособным по отношению к электрофилам, чем этилен.
- НСМО бутадиена *ниже* по энергии, чем НСМО этилена. Следовательно, бутадиен должен быть *более* реакционноспособным, чем этилен, также и по отношению к нуклеофилам.



**Рис. 7.8.** Диаграмма энергетических уровней молекулярных орбиталей бутадиена.

- Несмотря на то, что бутадиен более стабилен, чем молекула с двумя изолированными двойными связями, *он при этом и более реакционноспособен* (см. гл. 20)

### Модель электронного строения бутадиена

Простая теоретическая модель бутадиена, построенная с помощью метода Хюккеля, предсказывает, что энергия связывающей орбитали  $\Psi_1$  равна  $[\alpha + 1,62\beta]$ , а энергия связывающей орбитали  $\Psi_2 - [\alpha + 0,62\beta]$ . Когда обе эти орбитали полностью заняты, полная электронная энергия равна  $[4\alpha + 4,48\beta]$ . Напомним, что энергия связывающей  $\pi$ -молекулярной орбитали этилена в рамках того же метода равна  $[\alpha + \beta]$  (с. 211). Поэтому суммарная энергия двух изолированных локализованных  $\pi$ -связей будет равна  $[4\alpha + 4\beta]$ . Теория предсказывает, что бутадиен с сопряженными двойными связями должен иметь на  $0,48\beta$  более низкую энергию, чем бутадиен с изолированными локализованными двойными связями, поскольку как  $\alpha$ , так и  $\beta$  имеют отрицательные значения.

Напоминаем, что на с. 212 мы рассказали, как с помощью УФ-облучения можно стимулировать перенос электрона с ВЗМО на НСМО в молекуле с изолированной двойной связью, и показали, что такой перенос делает возможным вращение вокруг этой связи. В бутадиене, напротив, возбуждение электрона с ВЗМО на НСМО, *увеличивает* электронную плотность между двумя центральными атомами и, следовательно, только еще более затормаживает вращение.

Достаточно точную оценку абсолютных энергий молекулярных орбиталей можно получить методами фотоэлектронной спектроскопии и электронной трансмиссионной спектроскопии (см. гл. 2). Из таких экспериментов следует, что энергии ВЗМО и НСМО бутадиена равны  $-9,03$  и  $+0,62$  эВ соответственно, в то время как для этилена эти величины равны  $-10,51$  и  $+1,78$  эВ.

## Спектры в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области

В гл. 2 было показано, что при возбуждении атома квантом света достаточно высокой энергии электроны этого атома могут перейти с низшей по энергии атомной орбитали на более высокоэнергетическую свободную орбиталь, что можно обнаружить по появлению полосы поглощения в спектре. Точно такой же процесс может происходить в молекулах. Действительно, мы уже знаем (с. 212), что УФ-облучение может вызвать переход электрона в алкенах с ВЗМО на НСМО.

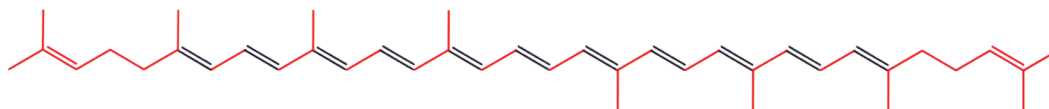
### Разность энергий ВЗМО–НСМО

Электроны можно перенести с любой занятой орбитали на любую свободную орбиталь. Наименьшая разность в энергиях занятой и свободной молекулярных орбиталей существует между ВЗМО и НСМО. Чем она меньше, тем меньше энергии требуется для того, чтобы вызвать переход электрона с ВЗМО на НСМО, а чем меньше требуется энергии, тем больше длина волны необходимого излучения, поскольку  $\Delta E = h\nu$ . Следовательно, очень важно измерить длину волны, при которой наблюдается максимум поглощения ( $\lambda_{\text{макс}}$ ). Разность энергий ВЗМО и НСМО более 4 эВ (приблизительно  $7 \cdot 10^{-19}$  Дж) означает, что  $\lambda_{\text{макс}}$  будет находиться в ультрафиолетовой области (длина волны  $\lambda < 300$  нм). Если эта разность составляет от 1,5 до 3 эВ [приблизительно  $(3-4) \cdot 10^{-19}$  Дж], то  $\lambda_{\text{макс}}$  будет находиться в видимой области спектра.

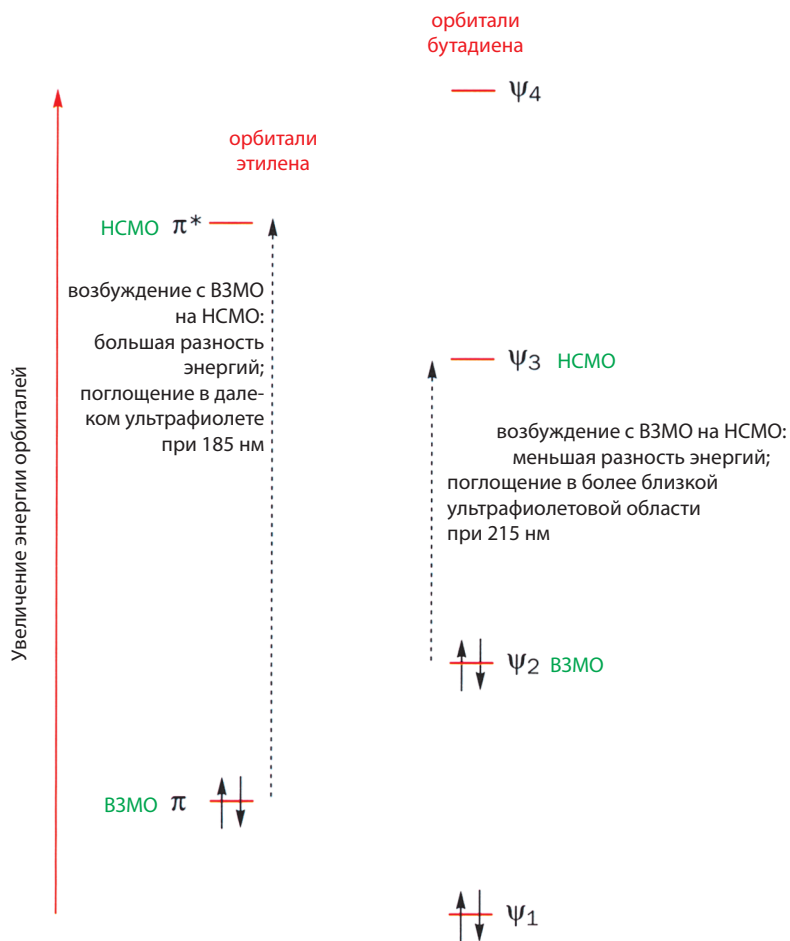
Мы уже знаем, что разница в энергиях ВЗМО и НСМО для бутадиена меньше, чем для этилена. Следовательно, можно ожидать, что бутадиен поглощает свет с большей длиной волны, чем этилен (чем больше длина волны, тем ниже энергия  $\Delta E = hc/\lambda$ ). Это предположение совершенно справедливо: бутадиен имеет максимум поглощения при 215 нм, в то время как этилен — при 185 нм. Сопряжение в бутадиене приводит к тому, что он поглощает свет с большей длиной волны, чем этилен (рис. 7.9). Это утверждение носит общий характер и справедливо также и для других сопряженных молекул.

- Чем более сопряженным является соединение, т. е. чем длиннее в нем цепь сопряженных связей, тем меньше энергия, необходимая для переноса электрона с ВЗМО на НСМО, и, следовательно, тем длиннее волна излучения, которое вещество может поглощать. Следовательно, УФ-спектроскопия может рассказать нам о наличии и величине сопряжения в молекуле.

Как этилен, так и бутадиен поглощают в дальней УФ-области электромагнитного спектра (215 нм находится на границе УФ-области), но если мы будем все больше и больше увеличивать цепь сопряжения, разность между ВЗМО и НСМО может уменьшиться настолько, что соединение будет поглощать видимый свет. Иначе говоря, оно приобретет окраску. Хороший пример — красный пигмент помидора, о котором мы говорили в начале этой главы. Его молекула содержит 11 сопряженных двойных связей (плюс две несопряженные) и поглощает свет при 470 нм.



ликопин – красный пигмент помидора, шиповника и других ягод



**Рис. 7.9.** Разность энергий ВЗМО–НСМО и спектры поглощения в УФ-области.

### Цвет пигментов зависит от степени сопряжения

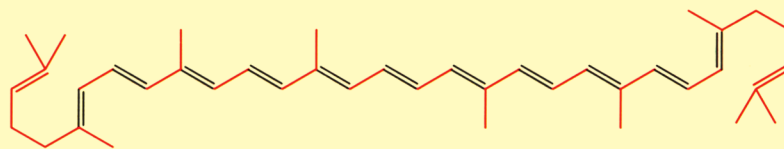
Теперь становится понятным, что глубокая окраска ликопина, а также двух других ранее встречавшихся нам соединений с длинной цепью сопряжения (хлорофилла и  $\beta$ -каротина) – явление отнюдь не случайное. Фактически все красители и пигменты представляют собой соединения с высокой степенью сопряжения.

Когда соединение поглощает свет одного цвета, оно пропускает свет другого цвета, который называют комплементарным. Так, стекло красной лампочки *не* поглощает красный свет; оно поглощает любой иной свет, пропуская только красный. В табл. 7.1 приведены приблизительные значения длин волн, соответствующие разным цветам. В последней колонке указано примерное число двойных связей в цепи сопряжения, которое необходимо для того, чтобы соединение приобрело данный цвет.

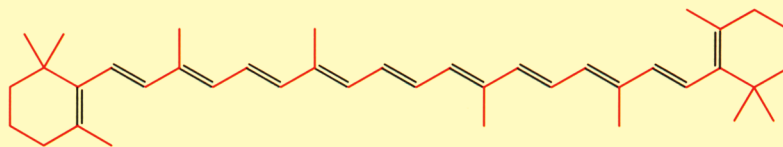
Каждая новая сопряженная двойная связь увеличивает длину волны поглощаемого света. Если в системе имеется менее 8 сопряженных двойных связей, соединение поглощает в ультрафиолетовой области, оно бесцветно, и мы не можем увидеть разницу в числе сопряженных связей. Но если число сопряженных двойных связей более восьми, то поглощение попадает

### Природные пигменты

Сходство между ликопином и  $\beta$ -каротином легче увидеть, если представить структуру ликопина в ином виде. В действительности ликопин является предшественником  $\beta$ -каротина в биосинтезе. Клетка синтезирует  $\beta$ -каротин из ликопина.



ликопин – красный пигмент томатов, шиповника и других ягод



$\beta$ -каротин – красный пигмент моркови и некоторых других растений

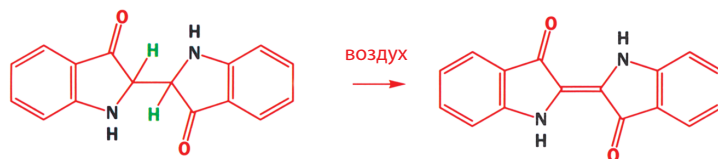
**Таблица 7.1. Приблизительные значения длин волн, соответствующие разным цветам**

Поглощаемая частота, нм	Цвет поглощаемого света	Цвет пропускаемого света	$n$ в $R(\text{CH}=\text{CH})_nR$
200–400	Ультрафиолетовая область	–	<8
400	Фиолетовый	Желто-зеленый	8
425	Синий цвета индиго	Желтый	9
450	Голубой	Оранжевый	10
490	Сине-зеленый	Красный	11
510	Зеленый	Пурпурный	
530	Желто-зеленый	Фиолетовый	
550	Желтый	Синий цвета индиго	
590	Оранжевый	Голубой	
640	Красный	Сине-зеленый	
730	Пурпурный	Зеленый	

в видимую область, а когда это число достигает 11, соединение становится красным. Если нам нужно синее или зеленое соединение, оно должно содержать очень большое число сопряженных двойных связей. На самом деле такие пигменты обычно включают не только систему  $\pi$ -связей.

Переходы со связывающих  $\pi$ -орбиталей на разрыхляющие  $\pi^*$ -орбитали называют  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами. Но если электроны первоначально находились на несвязывающей орбитали, разница в энергиях между ВЗМО и НСМО будет существенно меньше. Ведь электроны на несвязывающей орбитали имеют заметно более высокую энергию, и для их перехода на низколежащие разрыхляющие  $\pi^*$ -орбитали требуется меньшая энергия возбуждения. Такие переходы называют  $n \rightarrow \pi^*$ -переходами, где  $n$  соответствует несвязывающей орбитали. Поэтому легко найти окрашенные соединения, поглощающие во всей видимой области спектра. Например, синий цвет джинсам придает

пигмент индиго. Неподеленные пары электронов двух атомов азота этой молекулы при возбуждении могут легко переходить на  $\pi^*$ -орбитали остальной части молекулы. Эти орбитали имеют достаточно низкую энергию из-за присутствия двух карбонильных групп. Пигмент поглощает желтый свет, а пропускает свет цвета индиго.

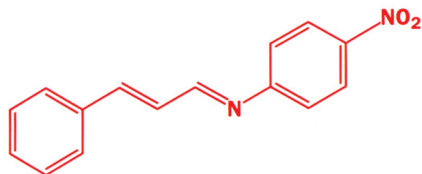


бесцветный предшественник индиго

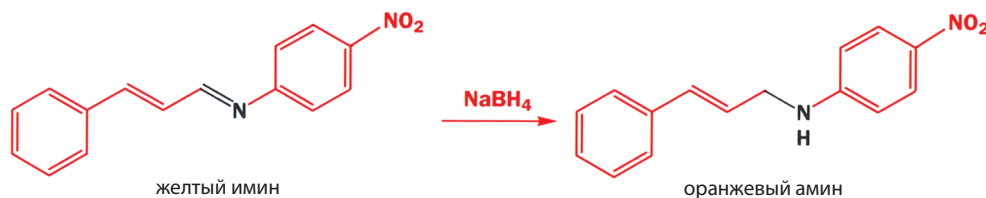
индиго: пигмент синих джинсов

Джинсы окрашивают погружением в чан с восстановленным индиго, который бесцветен. В молекуле восстановленного индиго цепь сопряжения разорвана центральной одинарной связью. При сушке одежды кислород воздуха окисляет «пигмент» в индиго, и джинсы становятся синими. Необходимым условием для появления окраски является сопряжение.

Многие сопряженные соединения имеют желтый цвет, несмотря на то что их максимумы поглощения ( $\lambda_{\text{макс}}$ ) находятся в ультрафиолетовой области спектра. Поскольку линии поглощения очень широкие, «хвост» такой линии попадает в видимую область. В результате соединение поглощает фиолетовый свет, что делает это вещество бледно-желтым. В качестве примера можно привести следующий имин, имеющий длинную сопряженную систему, соединяющую вместе два ароматических цикла.



При восстановлении этого желтого имина в амин сопряжение нарушается, и электронные системы двух бензольных колец более не связаны друг с другом. В результате этой реакции получается темно-оранжевое соединение. Это весьма удивительно, поскольку следовало бы ожидать, что соединение с более длинной сопряженной системой будет поглощать при больших длинах волн. Сверившись с табл. 7.1, можно увидеть, что оранжевое соединение поглощает свет при больших длинах волн, чем желтое соединение.



Этот парадокс объясняется изменением гибридизации атома азота. В молекуле имина азот тригонален, и его неподделенная пара электронов находится на  $sp^2$ -орбитали в плоскости сопряженной системы. Делокализация этой пары электронов невозможна, поэтому УФ-поглощение является результатом

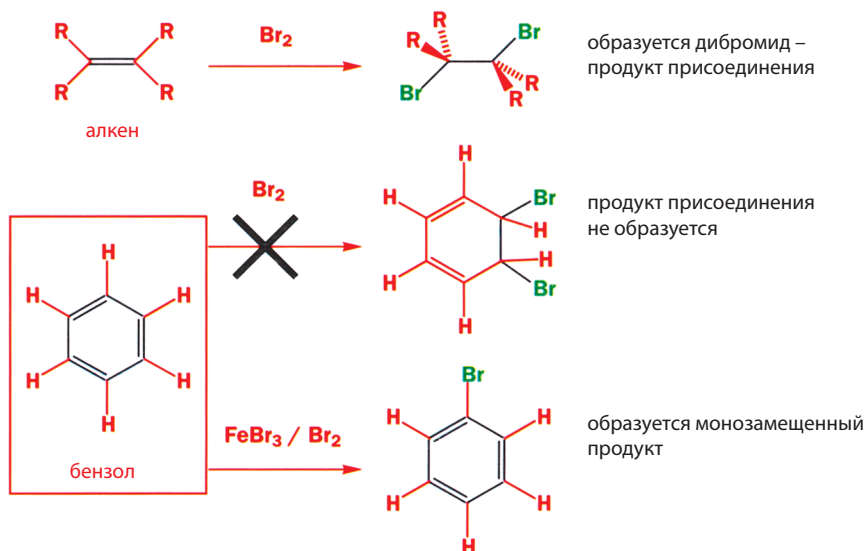


$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода. Когда имин восстанавливается, связь C–N приобретает способность вращаться; амин по-прежнему может быть тригональным, но со связью N–H, лежащей в плоскости молекулы. При этом неподеленная пара электронов атома азота на  $p$ -орбитали сопряжена с бензольным кольцом, нарисованным справа от нее. Поглощение, приводящее к оранжевому цвету, обусловлено  $n \rightarrow \pi^*$ , а не  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом. Итак, даже делокализация неподеленной пары электронов с участием бензольного кольца, содержащего нитрогруппу, может приводить к поглощению с большей длиной волны, чем поглощение в случае сопряженной системы связывающих электронов.

## Ароматичность

Вернемся теперь к структуре бензола. Бензол необычно стабилен по сравнению с алкеном, поэтому обычно его вообще не рассматривают как алкен. Например, нормальные алкены легко присоединяют бром, образуя дибромалканы. В отличие от них бензол реагирует с бромом с трудом только в присутствии кислоты Льюиса в качестве катализатора, образуя не продукт присоединения, а монозамещенный бензол.

■ Химические свойства бензола и его производных обсуждаются в гл. 22 (т. 2).



Бром реагирует с бензолом по реакции замещения, т. е. атом брома замещает атом водорода, сохраняя структуру бензольного ядра нетронутой. Эта способность сохранять свой цикл практически во всех химических реакциях является одним из важных отличий бензола от алкенов. Она и стала основой для выделения в отдельный класс ароматических соединений, к которым принадлежит бензол.

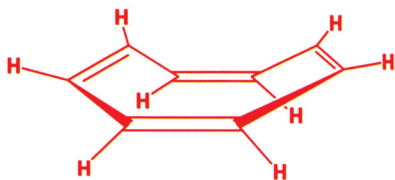
Циклооктатетраен содержит четыре двойные связи в цикле. Какой, по вашему мнению, должна быть его структура?



циклооктатетраен

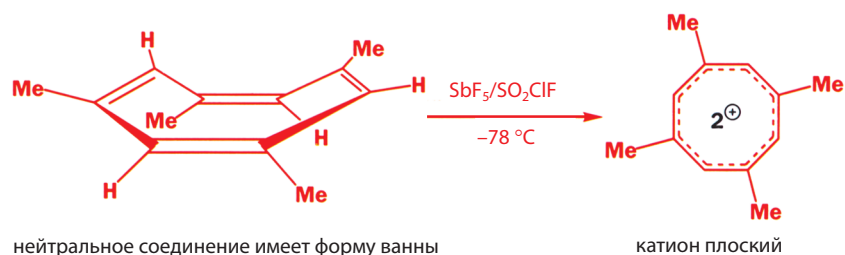
Как ни удивительно, но циклооктатетраен (сокращенно ЦОТ) в отличие от бензола не является плоским. Более того, ни одна из двойных связей не является сопряженной. Хотя в этой молекуле чередуются двойные и одинарные связи, сопряжение возможно лишь тогда, когда  $p$ -орбитали двойных связей могут перекрываться, а здесь этого не происходит. Так как сопряжение отсутствует, в циклооктатетраене длины связей C–C имеют два значения: 146,2 и 133,4 пм. Эти значения типичны для одинарных и двойных связей C–C. Попробуйте самостоятельно построить

модель циклооктатетраена. Вы убедитесь, что молекула принимает форму «ванны», показанную ниже.



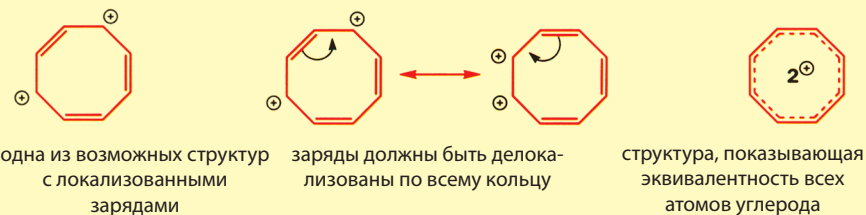
С химической точки зрения циклооктатетраен ведет себя аналогично алкенам и не похож на бензол. В реакции с бромом, например, образуется не продукт замещения, а продукт присоединения. Кажется странным, что бензол столь отличается от остальных алкенов, а циклооктатетраен – от бензола. Еще более удивительны реакции, в которые вступает циклооктатетраен при обработке его сильными окисляющими или восстанавливающими агентами.

Если при низкой температуре ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) обработать 1,3,5,7-тетраметилциклооктатетраен смесью  $\text{SbF}_5/\text{SO}_2\text{ClF}$ , которая является сильнейшим окислителем, то образуется двухзарядный катион. В отличие от исходного нейтрального соединения этот катион имеет плоскую геометрию, а длины всех связей C–C в нем одинаковы.



### Изображение катиона ЦОТ

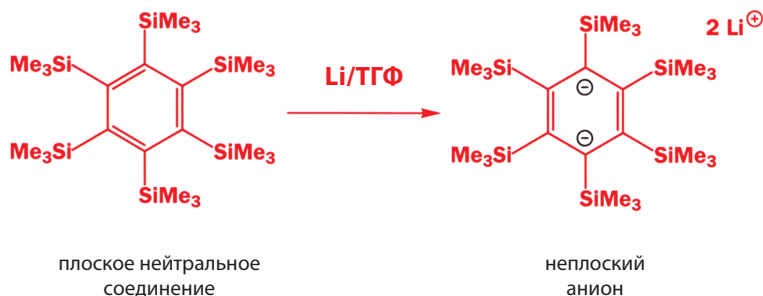
Двухзарядный катион содержит то же число атомов, что и нейтральная частица, но меньшее число электронов. С какой из связей, от какого атома мы должны удалить эти электроны?  $\pi$ -Система катиона содержит на два электрона меньше. Можно нарисовать несколько структур с двумя локализованными положительными зарядами, но все они будут не совсем правильными, поскольку на самом деле заряды распределены по всей циклической системе.



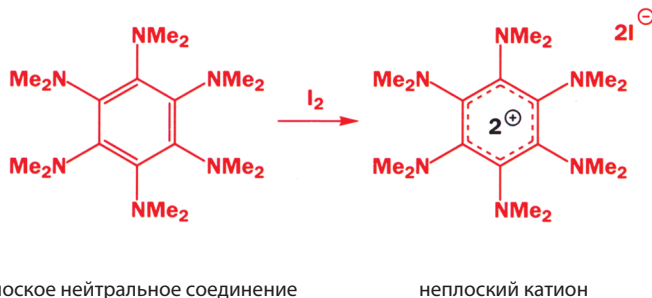
Обработывая циклооктатетраен щелочными металлами, к нему также можно *добавить* электроны, в результате чего образуется двухзарядный *анион*. Рентгеноструктурный анализ показывает, что анион имеет плоскую геометрию, а все длины связей C–C одинаковы (140,7 пм). Разница между анионом и катионом циклооктатетраена, с одной стороны, и самим циклооктатетраеном, с другой, заключается в числе электронов  $\pi$ -системы:

катион содержит 6, анион – 10, а нейтральный циклооктатетраен – 8  $\pi$ -электронов.

Замещенные производные бензола, например показанное ниже соединение с шестью атомами кремния, расположенными по периметру цикла, также могут реагировать с литием с образованием двухзарядного аниона. В отличие от нейтральной молекулы этот анион, содержащий 8  $\pi$ -электронов, уже не плоский.



Сам бензол не реагирует с сильным окислителем  $\text{SbF}_5/\text{SO}_2\text{ClF}$ , но некоторые замещенные производные бензола все же можно окислить. Гексакис(диметиламино)бензол, например, можно окислить иодом. Образующийся при этом катион снова оказывается неплоским, а длины связей  $\text{C}-\text{C}$  в нем уже не одинаковы.



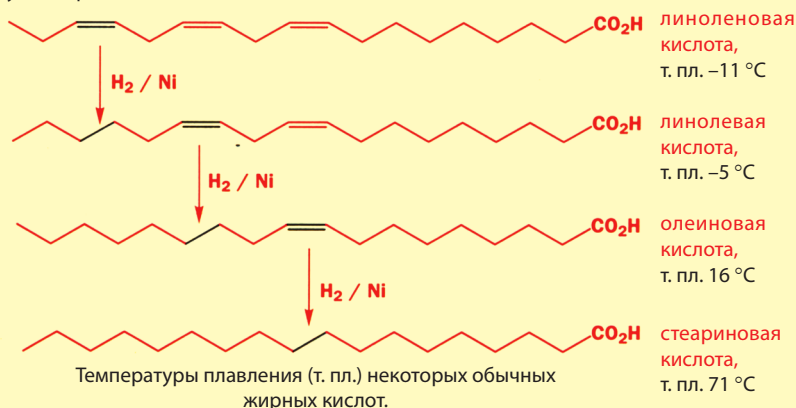
Какая закономерность просматривается в этих данных? Ответ очевиден: важно не число сопряженных атомов, а *число образующих  $\pi$ -систему электронов*. Когда  $\pi$ -системы содержат 4 или 8 электронов, молекулы (и бензол, и циклооктатетраен) принимают неплоские конформации, но если  $\pi$ -системы содержат 6 или 10  $\pi$ -электронов, предпочтительной является плоская структура. Если вы собрали модель циклооктатетраена, то попытайтесь заставить ее стать плоской. Если вам это удалось, то вы сразу обнаружите, что она не может существовать в таком виде и стремится вернуться к геометрии ванны. Напряжения в плоской молекуле ЦОТ исчезают, когда молекула принимает конформацию ванны. Такие напряжения носят пространственный характер, а поэтому должны зависеть лишь от числа атомов и двойных связей в цикле, но никак не связаны с числом электронов. Поэтому эти напряжения должны сохраняться также и в плоских двухзарядных катионе и анионе. Но поскольку эти ионы все же принимают плоскую конформацию, это означает, что имеется иной стабилизирующий фактор. И этот фактор более важен, чем напряжения, обусловленные планарностью молекулы. Этот фактор называют **ароматичностью**.

### Теплоты гидрирования бензола и циклооктатетраена

Ненасыщенные двойные связи  $C=C$  можно восстановить действием газообразного водорода в присутствии катализатора (обычно это никель или палладий) до полностью насыщенных алканов. Такой процесс называют гидрированием. Гидрирование экзотермично, т. е. в ходе реакции выделяется энергия, поскольку из алкена образуется термодинамически более устойчивый алкан.

#### Производство маргарина

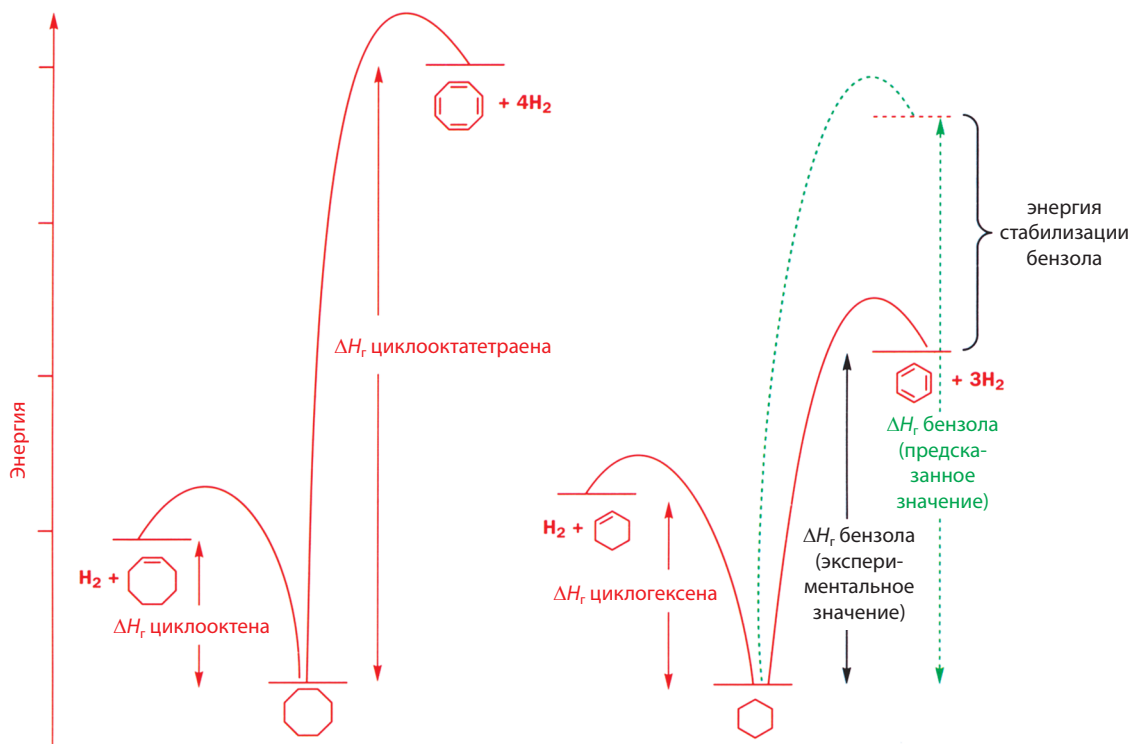
Реакция гидрирования широко используется в производстве маргарина. Основным ингредиентом во многих типах маргарина является гидрированное растительное масло. Ненасыщенные жиры (сложные эфиры, образованные глицерином и ненасыщенными кислотами) при гидрировании становятся твердыми. Поэтому за завтраком мы не наливаем маргарин на ломтик хлеба, а намазываем его. Одну из кислот этого ряда (линолевую кислоту) мы уже встречали в начале гл. 2.



При гидрировании *цис*-циклооктена выделяется 96 кДж/моль энергии. При гидрировании циклооктатетраена высвобождается 410 кДж/моль. Как и следовало ожидать, это значение примерно в 4 раза больше, чем энергия гидрирования одной двойной связи. В то же время теплота гидрирования циклогексена равна 120 кДж/моль, а при гидрировании бензола выделяется только 208 кДж/моль, что намного меньше, чем 360 кДж/моль (величина, которую можно предсказать на основании энергии гидрирования одной двойной связи). Это хорошо видно на диаграмме энергий (рис. 7.10).

### У бензола имеются шесть разных молекулярных орбиталей

Разница между количеством энергии, которое мы ожидали получить при гидрировании (360 кДж/моль), и реально выделившимся количеством энергии (208 кДж/моль) составляет приблизительно 150 кДж/моль. Эта величина является мерой избыточной стабилизации бензола относительно структуры с тремя изолированными двойными связями. Мы можем рассматривать  $\pi$ -молекулярные орбитали бензола как результат взаимодействия шести  $p$ -орбиталей. Ранее указывалось на то, что молекулярные орбитали максимально понижают свою энергию, когда все участвующие в их образовании АО взаимодействуют друг с другом связывающим образом. Именно эта ситуация реализуется для  $2p$ -АО шести углеродов на низшей по энергии МО бензола.

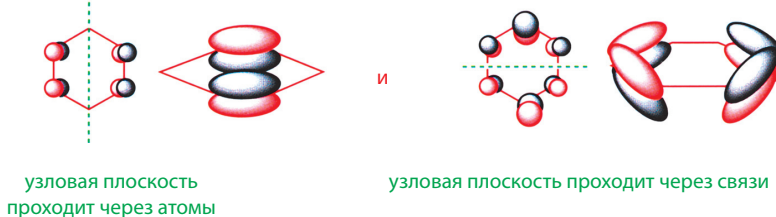


**Рис. 7.10.** Энергетическая диаграмма циклооктатетраена, циклооктена и бензола.



на низшей по энергии МО бензола все  $p$ -орбитали шести атомов углерода взаимодействуют связывающим образом

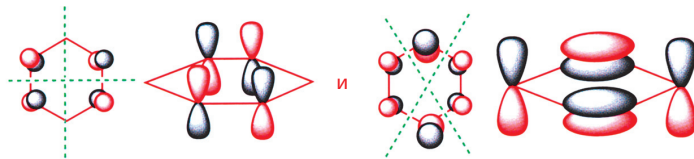
Следующая по энергии молекулярная орбиталь имеет одну узловую плоскость. Как можно симметрично разделить цикл из шести атомов, используя одну узловую плоскость? Это можно сделать двумя способами в зависимости от того, будет ли узловая плоскость проходить через связь или через атомы.



Возможны два способа симметричного разделения цикла из шести атомов углерода. В первом случае плоскость проходит через два атома, во втором – через середины двух связей C–C.

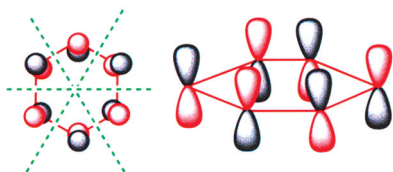
Эти две молекулярные орбитали имеют одинаковую энергию, т. е. они являются **вырожденными**. С первого взгляда трудно понять причину этого, но тем не менее это именно так.

Следующая молекулярная орбиталь должна иметь две узловые плоскости. Здесь снова имеются две возможности выполнения такого условия, что также ведет к двум вырожденным молекулярным орбиталям.



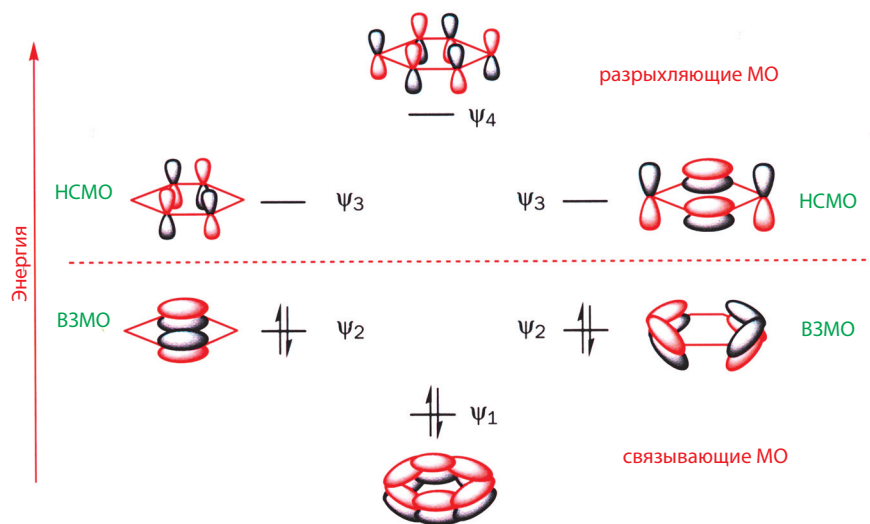
Существуют две МО, каждая из которых имеет две узловые плоскости

Последняя молекулярная орбиталь будет иметь три узловые плоскости. При ее образовании все  $p$ -орбитали взаимодействуют несвязывающим образом.



На высшей по энергии МО все  $p$ -орбитали взаимодействуют несвязывающим образом

Таким образом, бензол имеет шесть  $\pi$ -молекулярных орбиталей, уровни энергии которых представлены на рис. 7.11.



Пунктиром обозначена энергия изолированной  $2p$ -орбитали углерода. Все орбитали, расположенные ниже этой линии, – связывающие, а выше нее – разрыхляющие. Бензол имеет шесть  $\pi$ -электронов, поэтому все связывающие МО полностью заняты.

**Рис. 7.11.** Диаграмма энергетических уровней молекулярных  $\pi$ -орбиталей бензола.

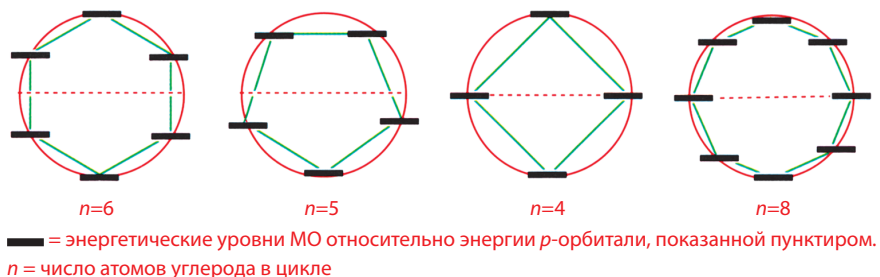


### Модель электронного строения бензола

В то время как две ВЗМО бензола являются вырожденными  $\pi$ -орбиталями ( $\Psi_2$ ), ближайшая к ним молекулярная орбиталь с более низкой энергией на самом деле вовсе не является молекулярной  $\pi$ -орбиталью ( $\Psi_1$ ). Эта полностью связывающая молекулярная  $\pi$ -орбиталь ( $\Psi_1$ ) настолько стабильна, что она лежит ниже по энергии, чем *четыре*  $\sigma$ -связывающие молекулярные орбитали. Их энергии попадают в промежуток между энергиями молекулярных  $\pi$ -орбиталей  $\Psi_1$  и  $\Psi_2$ . Эти  $\sigma$ -орбитали не показаны на приведенной диаграмме энергетических уровней МО (рис 7.11). Именно низшая по энергии связывающая молекулярная  $\pi$ -орбиталь  $\Psi_1$  вносит наибольший вклад в стабильность бензола. Она обеспечивает возможность связывающего взаимодействия между всеми соседними атомами. Согласно теории, энергия этой орбитали равна  $\alpha + 2\beta$ , а энергия двух вырожденных связывающих молекулярных орбиталей равна  $\alpha + \beta$ . Когда все эти связывающие молекулярные орбитали полностью заняты, полная электронная энергия системы равна  $(6\alpha + 8\beta)$ , т. е. она на  $2\beta$  ниже по энергии, чем энергия трех изолированных двойных связей. Теоретическая энергия стабилизации бутадиена относительно двух изолированных двойных связей за счет сопряжения составляет, как было показано выше, только  $0,48\beta$ . Следовательно, величина  $2\beta$  действительно является очень значительной.

### Энергии молекулярных $\pi$ -орбиталей сопряженных циклических углеводородов можно легко предсказать

Энергетические уровни бензола можно представить расположенными в вершинах правильного шестиугольника. Диаграмму энергетических уровней МО, образующихся при взаимодействии любого числа  $2p$ -орбиталей соседних атомов углерода в цикле, можно получить с помощью соответствующего многоугольника, вписанного в окружность (рис. 7.12). Возьмем правильный многоугольник и расположим его так, чтобы одна вершина была направлена вниз, а затем опишем вокруг него окружность так, чтобы все вершины многоугольника лежали на этой окружности. Тогда относительные энергии молекулярных орбиталей будут соответствовать тем уровням, где вершины касаются окружности. Положение горизонтального диаметра описанной окружности соответствует энергии атомной  $2p$ -орбитали углерода, равной  $\alpha$ . Если энергетические уровни расположены на этой линии, то они должны быть несвязывающими, все уровни, расположенные ниже этой линии, являются связывающими, а выше нее – разрыхляющими.



**Рис. 7.12.** Диаграмма энергетических уровней сопряженных циклических углеводородов.

К этим диаграммам энергетических уровней необходимо добавить следующие важные замечания.

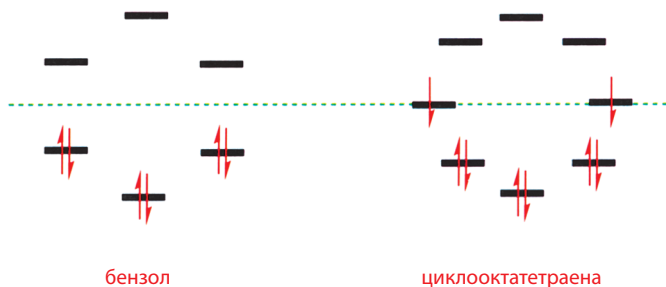
- Использованный нами простой метод правильно предсказывает энергетические уровни только для молекулярных орбиталей плоских моноциклических молекул, образованных идентичными атомами (обычно все атомы С).

- Пунктир соответствует энергетическому уровню  $\alpha$ , и в каждом случае радиус описанной окружности равен  $2\beta$ .
- Во всех рассматриваемых циклических молекулах, построенных из атомов углерода в состоянии  $sp^2$ -гибридизации, всегда имеется единственная молекулярная орбиталь с наинизшей энергией ( $\alpha + 2\beta$ ), на которой все  $2p$ -орбитали взаимодействуют друг с другом связывающим образом.
- Если число атомов в цикле четное, всегда существует невырожденная молекулярная орбиталь с наивысшей энергией. При нечетном числе атомов возникает пара вырожденных молекулярных орбиталей наивысшей энергии.
- Все молекулярные орбитали образуют вырожденные пары за исключением орбитали с наинизшей энергией, а для систем с четным числом атомов за исключением и орбитали с наивысшей энергией, как отмечалось выше.

Разумеется, все сказанное относится только к симметричным карбоциклам, построенным из атомов углерода в состоянии  $sp^2$ -гибридизации, не несущим заместителей в цикле.

Теперь мы можем сравнить разные циклические соединения. Сначала сравним диаграммы энергетических уровней бензола и плоского циклооктатетраена (рис. 7.13). Мы не будем рассматривать формы соответствующих молекулярных орбиталей, а сравним только их энергии.

Бензол имеет 6  $\pi$ -электронов. Это означает, что все его связывающие молекулярные орбитали полностью заняты, что приводит к структуре с замкнутой электронной оболочкой. ЦОТ, напротив, имеет 8 электронов. Шесть из них заселяют связывающие молекулярные орбитали, но остается еще два электрона. Они должны занять вырожденную пару несвязывающих орбиталей. В соответствии с правилом Хунда (гл. 4), они должны расположиться по одному на каждой орбитали с параллельными спинами. Следовательно, в отличие от бензола плоская молекула ЦОТ не может иметь замкнутую электронную оболочку. Вместо этого она будет иметь два неспаренных электрона; чтобы приобрести замкнутую электронную оболочку, она должна либо потерять, либо получить два электрона. В обоих случаях все электроны будут находиться на связывающих орбиталях. Именно это мы и видим: двухзарядные катион и анион планарны, что обеспечивает делокализацию электронов по всему циклу. Нейтральная молекула ЦОТ принимает конформацию ванны, при этом сопряжение между связями нарушается и два неспаренных электрона в плоской молекуле могут понизить свою энергию, переместившись на связывающую  $\pi$ -орбиталь одной из локализованных двойных связей.



► Конечно, это не диаграмма энергетических уровней молекулярных орбиталей реальной молекулы циклооктатетраена, так как ЦОТ не планарен, а имеет геометрию ванны.

**Рис. 7.13.** Диаграмма энергетических уровней молекулярных орбиталей бензола и циклооктатетраена.

### Правило Хюккеля позволяет предсказать, будет ли соединение ароматическим

Используя тот же простой метод анализа диаграмм энергетических уровней для циклов с другим числом атомов углерода, можно увидеть, что всегда существует одна связывающая орбиталь наинизшей энергии, которая включает все  $2p$ -орбитали, взаимодействующие связывающим образом. Выше этой орбитали парами располагаются вырожденные орбитали. Так как для заполнения первой орбитали требуется два электрона, а для заполнения пары вырожденных орбиталей – четыре электрона, замкнутая электронная оболочка образуется только в том случае, если  $\pi$ -система содержит  $(2 + 4n)$  электронов (где  $n$  – любое целое число равное 0, 1, 2 и т. д.). Это основа правила Хюккеля.

■ Такое определение ароматичности не является вполне строгим. В действительности очень трудно дать точное определение этому явлению. Правило Хюккеля – хорошая основа, но важным критериями также являются (а) стабильность соединения, характеризующая, например, устойчивостью его  $\pi$ -системы к изменениям, и (б) низкая реакционная способность по отношению к электрофилам. Вероятно, лучшим критерием ароматичности соединения служит положение резонансных сигналов протонов кольца в его спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Протоны ароматических колец дают сигналы в более слабом поле, чем этого можно было бы ожидать (см. гл. 11).

#### • Правило Хюккеля

Плоские, полностью сопряженные моноциклические системы, содержащие  $(4n + 2)$  электронов, имеют замкнутую электронную оболочку, все электроны которой находятся на связывающих орбиталях. Такие системы обладают повышенной стабильностью; их называют **ароматическими**.

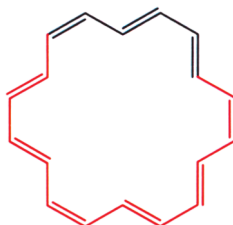
Подобные системы, содержащие  $4n$  электронов, можно называть антиароматическими.

Плоская геометрия и полная сопряженность  $\pi$ -системы – самые важные условия ароматичности. Следующим (после шести) числом, удовлетворяющим требованию  $(4n + 2)$ , является десять, поэтому можно ожидать, что соответствующий циклический алкен с пятью двойными связями в 10-членном углеродном цикле (*цис*-[10]аннулен) должен быть ароматическим.



*цис*-[10] аннулен

Если бы этот аннулен с пятью *цис*-двойными связями был плоским, каждый угол внутри цикла был бы равен  $144^\circ$ . Валентные углы при нормальных двойных связях равны  $120^\circ$ , поэтому такая геометрия очень далека от идеальной. Действительно, хотя такое соединение все же было получено, было установлено, что его молекулы имеют неплоское строение. Следовательно, это соединение не является ароматическим, а поэтому оно очень реакционноспособно, хотя и содержит 10  $\pi$ -электронов. Напротив, молекула [18]аннулена, которая также содержит  $(4n + 2)$   $\pi$ -электронов ( $n = 4$ ), имеет



[18] аннулен

► **Аннулены** (что означает циклические алкены) – это соединения с чередующимися двойными и одинарными связями. Число в скобках указывает, сколько атомов углерода содержится в цикле. Используя эту номенклатуру, бензол можно назвать [6]аннуленом, а циклооктатетраен – [8]аннуленом, но лучше этого не делать.

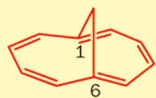
плоскую геометрию и, согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$ , является ароматической. Отметим, что благодаря достаточно большому размеру цикла, двойные связи в нем могут иметь *транс-транс-цис*-геометрию. В этом случае все валентные углы приобретают нормальные значения  $\sim 120^\circ$ , что делает структуру свободной от угловых напряжений. [20] Аннулен также мог бы иметь плоскую геометрию, но поскольку эта система содержит  $4n$ , а не  $(4n + 2)$   $p$ -электронов, в ней отсутствует дополнительная стабилизация, свойственная ароматическим молекулам. Этот аннулен не ароматичен, и в его структуре чередуются локализованные одинарные и двойные связи.

Менее ясно, должна ли ароматическая система быть моноциклической. Все дело в том, что при рассмотрении полициклических систем перед нами встает важный вопрос: как именно считать  $\pi$ -электроны? Возьмем простой пример: должны ли мы рассматривать нафталин как два соединенных вместе бензольных кольца или как 10-электронную  $\pi$ -систему?



Должны ли мы рассматривать нафталин как два бензольных цикла или как один большой цикл с 10  $\pi$ -электронами?

1,6-Метано[10]аннулен очень похож на нафталин, но в этой молекуле центральная связь C–C заменена мостиковой метиленовой группой. Это соединение имеет почти плоскую структуру (углероды в положениях 1 и 6 находятся несколько выше плоскости) и проявляет ароматические свойства.



1,6-метано[10]аннулен

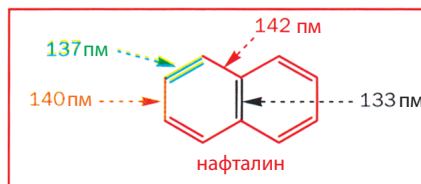
Свойства нафталина ясно показывают, что он является ароматическим соединением. Но энергия ароматической стабилизации в нафталине, вероятно, несколько ниже, чем в бензоле. Поэтому, например, его можно легко восстановить в тетралин (1,2,3,4-тетрагидронафталин), который все еще содержит одно бензольное кольцо. В отличие от бензола, в нафталине связи C–C различаются по длине<sup>1)</sup>.



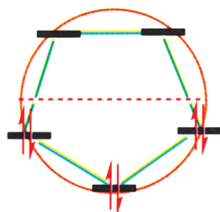
нафталин

тетралин

<sup>1)</sup> Энергия ароматической стабилизации нафталина равна  $\sim 250$  кДж/моль. Следовательно, восстановление нафталина в тетралин (который содержит бензольное кольцо с энергией стабилизации в 150 кДж/моль) сопровождается потерей в энергии стабилизации в 100 кДж/моль ( $250 - 150$ ). Поэтому такое восстановление протекает легче, чем последующее восстановление тетралина в декагидронафталин (декалин). В этом смысле такая реакция вряд ли может служить критерием «степени ароматичности» нафталина по сравнению с бензолом. Более того, для обеих молекул энергия ароматической стабилизации в пересчете на одну двойную связь, участвующую в образовании ароматической системы, составляет практически одинаковую величину ( $\sim 50$  кДж/связь). В настоящее время существуют разные способы определения «степени ароматичности» молекул, но большинство из них не связано с легкостью протекания той или иной химической реакции. – *Прим. перев.*



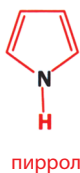
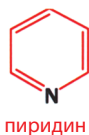
Правило Хюккеля очень полезно. Оно помогает нам понять и предсказать ароматическую стабильность многих других систем. Цикlopentadiен, например, содержит две сопряженные двойные связи, но цикл не может быть полностью сопряженным из-за наличия в нем метиленовой группы. Однако цикlopentadiен относительно легко депротонируется (см. гл. 8, с. 277) с образованием очень стабильного аниона, в котором длины всех связей одинаковы. Сколько электронов содержится в этой системе? Каждая двойная связь вносит по два электрона, и еще пару электронов, которая для замыкания цепи сопряжения должна находиться на *p*-орбитали, приносит отрицательный заряд. В сумме получается 6  $\pi$ -электронов. Диаграмма энергетических уровней показывает нам, что 6  $\pi$ -электронов полностью заселяют связывающие молекулярные орбитали. Результатом этого, очевидно, является образование стабильной структуры.



анион содержит 6  $\pi$ -электронов, которые полностью заселяют связывающие МО



депротонирование цикlopentadiена приводит к стабильному цикlopentadiенид-аниону



### Ароматические гетероциклические соединения

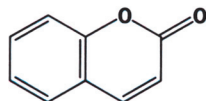
До сих пор все рассмотренные ароматические соединения были карбоциклами. Однако большинство ароматических систем содержат в своих циклах гетероатомы. Их называют ароматическими **гетероциклами**. В качестве простого примера приведем пиридин.

В этой структуре атом азота заменяет одну из  $\text{CH}$ -групп бензола. Цикл по-прежнему содержит три двойные связи, а это означает, что  $\pi$ -электронная система содержит 6  $\pi$ -электронов. Рассмотрим теперь структуру другого соединения – пиррола. Он также является ароматическим гетероциклом. Но каким образом в этой молекуле мы можем насчитать 6  $\pi$ -электронов?

Молекула цикlopentadiена, которую мы уже рассматривали, также содержит только две двойные связи. Но после депротонирования у атома углерода остается пара электронов связи  $\text{C-H}$ , благодаря которой и возникает ароматичность аниона. В пирроле вместо карбанионного центра два электрона вносит атом азота, предоставляя для построения ароматической системы из 6  $\pi$ -электронов свою неподеленную пару электронов.

В данной главе мы лишь коснулись химии ароматических соединений. В дальнейшем мы будем встречать их многократно: в гл. 22 (т. 2) рассматриваются свойства бензола, а в гл. 43 и 44 – химия ароматических гетероциклов. В заключение этой главы приведем еще несколько примеров распространенных ароматических соединений. В каждом случае ароматическая часть молекулы, которая может содержать один или несколько циклов, выделена черным.

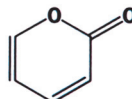
Кумарин – соединение, выделяемое многими сорванными растениями, особенно разными видами трав. Он имеет тонкий свежий запах, который обычно называют запахом «свежескошенной травы». Кумарин содержится также в некоторых культивируемых растениях, например в лаванде. Его молекула образована бензольным кольцом, аннелированным (соединенным вместе по одному ребру) с  $\alpha$ -пироном.



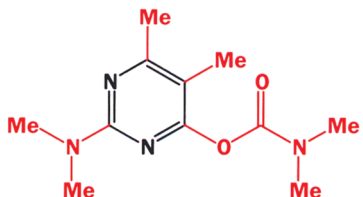
кумарин имеет запах  
«свежескошенной травы»;  
был обнаружен также  
в лаванде



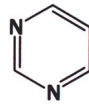
бензол

 $\alpha$ -пирон

Пиримикарб – селективный инсектицид, который убивает только высасывающую сок растений тлю, но не действует на полезных хищных насекомых, уничтожающих тлей. Он, например, безвреден для божьих коровок. В его молекуле содержится пиримидиновое кольцо – бензольный цикл с двумя атомами азота.

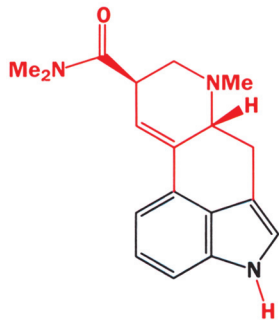


пиримикарб – селективный инсектицид, который убивает тлю, но не божью коровку



пиримидин

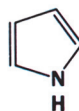
Диэтиламид лизергиновой кислоты (сокращение ЛСД было образовано как производное полного названия – **LySergic acid Diethylamide, LSD**) – сильнейший галлюциногенный наркотик. Некоторые принимавшие ЛСД прыгали с крыш домов или из окон, потому что под действием наркотика им казалось, что они могут летать. Эта молекула содержит индольный цикл, образованный аннелированием бензольного и пиррольного колец.



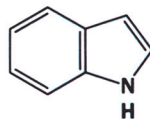
ЛСД (диметиламид лизергиновой кислоты) вызывает галлюцинации и необоснованную уверенность в способности летать



бензол

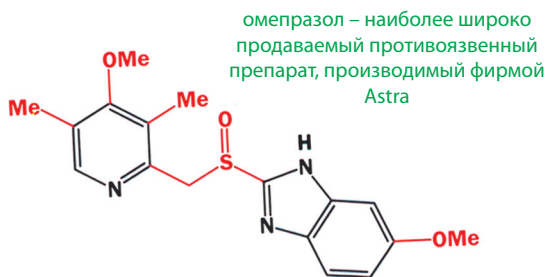


пиррол

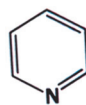


индол

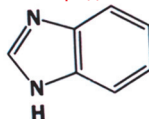
В 1998 г. лидером продаж среди лекарств был омепразол – противоязвенное средство, производимое компанией Astra. Этот препарат предотвращает развитие избыточной кислотности в желудке и дает возможность залечить



омепразол – наиболее широко продаваемый противоязвенный препарат, производимый фирмой Astra



пиридин

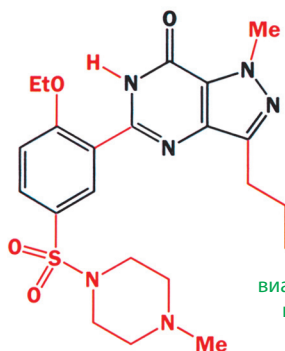


бензимидазол

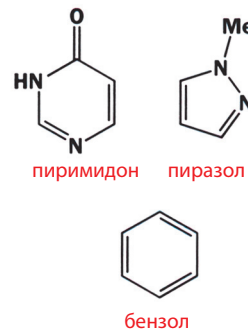


язву желудка. Молекула омепразола содержит два ароматических гетероцикла – пиридиновое кольцо и бензимидазольный фрагмент.

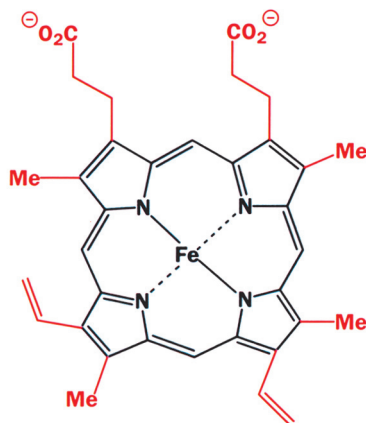
В 1999 г. лекарством года была названа виагра, препарат фирмы Pfizer для лечения мужской импотенции. В течение первых трех месяцев после его выпуска в 1998 г. было выписано 2,9 миллиона рецептов. Эта молекула содержит бензольное кольцо, а также более сложную гетероциклическую систему, образованную двумя ароматическими гетероциклами.



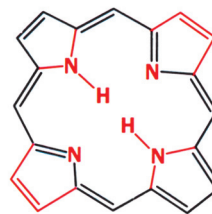
виагра – лекарство, производимое компанией Pfizer для лечения мужской импотенции



Гем – производное железа, входящее в состав молекулы гемоглобина, которая обеспечивает перенос кислорода в нашей крови. Он содержит ароматическую циклическую систему порфирина с 18 электронами, изоэлектронную системе [18]аннулена. Хлорофилл, уже упомянутый в данной главе, содержит такую же ароматическую циклическую систему.



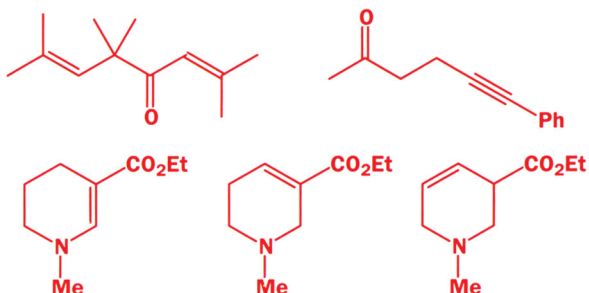
гем – фрагмент гемоглобина, который переносит кислород в крови



порфирин (порфин)  
черным выделен цикл с 18 π-электронами

## Задачи

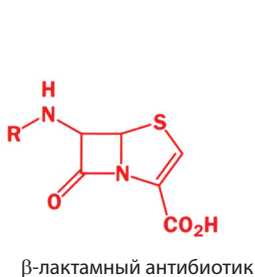
1. Содержат ли приведенные ниже молекулы сопряженные связи? Объясните ваш ответ.



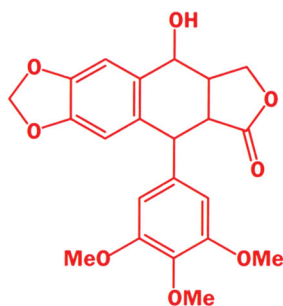
2. Нарисуйте полную диаграмму для всех связывающих и несвязывающих  $\pi$ -орбиталей показанного здесь трехчленного циклического катиона. Молекула, очевидно, является очень напряженной. Может ли ароматичность компенсировать угловые напряжения в этом цикле и обеспечить стабильность молекулы?



3. Насколько протяженными являются сопряженные системы в этих молекулах?



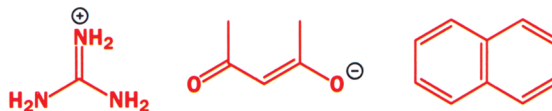
$\beta$ -лактамный антибиотик



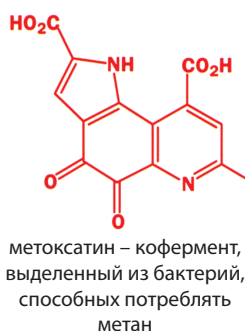
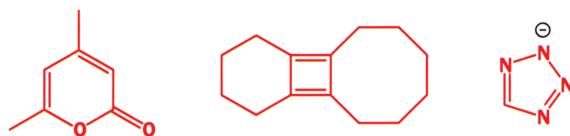
подофиллотоксин – соединение, обладающее противораковой активностью

4. Нарисуйте такие формулы молекул, которые ясно демонстрировали бы наличие сопряжения в приведенных ниже соединениях. Используйте три способа изображения, а именно, с помощью (а) обоюдоострых стрелок (резонансных стрелок) и по меньшей мере двух разных граничных структур; (б) формул с пунктирными линиями и парциальными зарядами, обозначающими делокализацию электронов двойной связи и заряда (если он есть); (в) диаграмм атомных

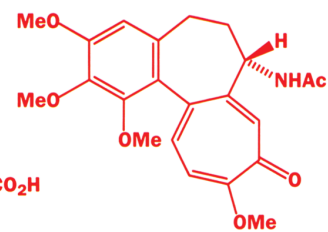
орбиталей, входящих в связывающую молекулярную орбиталь с самой низкой энергией.



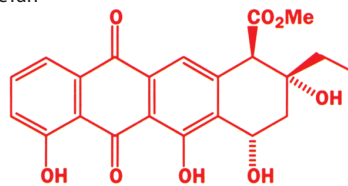
5. Какие из приведенных ниже соединений являются ароматическими? Объясните ваш ответ, используя подсчет электронов. Вы можете рассматривать каждый цикл отдельно или два или более циклов вместе, в зависимости от того, какой способ кажется вам более предпочтительным.



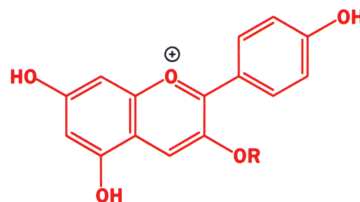
метоксин – кофермент, выделенный из бактерий, способных потреблять метан



колхицин – соединение, выделенное из осенних крокусов и используемое для лечения подагры



аклавинон – тетрациклический антибиотик



каллистефин – природный красный пигмент, выделенный из цветов

6. Некоторые водорастворимые пигменты зеленого, синего или фиолетового цвета, используемые в качестве пищевых красителей, относятся к производным показанных ниже катионов. Объясните, почему такие молекулы поглощают свет со столь длинными волнами. Какую роль в красителе «СІ пищевой зеленый 4», который разрешен Евросоюзом для использования в пище под названием E142, играют дополнительные функциональные группы (например, ОН-группа или сульфонат-анион)?



7. Вернитесь к гл. 1 и рассмотрите структуры красителей, используемых в пене для бритья (с. 17). Прокомментируйте эти структуры, сравнивая их с теми, что приведены в задаче 6. Объясните, почему эти вещества окрашены и для чего в них введены дополнительные функциональные группы. Затем вернитесь к началу гл. 1 и рассмотрите структуры окрашенных соединений, приведенных в табл. 1.1 на с.12. Попробуйте определить, каким типом поглощения обусловлен каждый из цветов? Для этого нужно рассмотреть цепь сопряжения в каждой молекуле, но не следует пытаться найти даже приближенную количественную корреляцию между структурами и длинами волн.
8. В ароматических соединениях, приведенных в тексте в конце главы, подсчитайте число электронов в циклах, взятых отдельно или вместе (если циклы аннелированы). Все ли эти числа удовлетворяют правилу  $(4n + 2)$ ?

# Кислотность, основность и $pK_a$

## Возвращаясь к прочитанному

- Сопряжение и стабильность молекул (гл. 7)
- Использование изогнутых стрелок для представления механизмов и делокализации (гл. 5)
- Образование сопряженных систем в результате перекрывания орбиталей (гл. 4)

## Обсуждаемые проблемы

- Почему некоторые молекулы проявляют кислотные свойства, а другие – свойства основания
- Почему некоторые кислоты являются сильными, а другие – слабыми
- Почему некоторые основания являются сильными, а другие – слабыми
- Использование  $pH$  и  $pK_a$  для определения кислотности и основности
- Структуры соединений и положение равновесия в реакциях переноса протона
- Какие протоны в сложных молекулах являются наиболее кислотными
- Какие неподеленные пары электронов в сложных молекулах являются наиболее основными
- Количественные характеристики влияния кислот и оснований на растворимость соединений и их реакционную способность
- Использование количественных характеристик кислотно-основных свойств в дизайне фармакологически активных молекул

## Заглядывая вперед

- Кислотный и основной катализ в реакциях карбонильных соединений (гл. 12 и 14)
- Роль катализаторов в механизмах органических реакций (гл. 13)
- Использование кислот и оснований для осуществления селективных реакций (гл. 24)

## Обращение авторов к читателям

Данная глава содержит физические данные и математический материал, который для некоторых читателей может оказаться слишком сложным, поскольку студенты, изучающие органическую химию, имеют разную математическую подготовку. Органическая химия занимает место, промежуточное между физическими и биологическими науками. Мы надеемся, что студенты, имеющие хорошие знания по физике, смогут воспринять приведенный в этой главе материал. Если вы именно такой студент, то используйте ваши знания при чтении данной главы. Если же ваша физико-математическая подготовка недостаточна и вы лучше знакомы с биологическими науками, то вы можете упустить суть этой главы, стараясь разобраться во всех приведенных уравнениях. Именно поэтому мы отметили наиболее сложные математические

уравнения, которые можно пропустить. Мы считаем, что общие принципы, рассмотренные в данной главе, настолько важны, что мы не можем опустить этот материал, поэтому и вам надо попытаться понять основные идеи, даже если вы не до конца разберетесь во всех уравнениях. Представления о кислотности, основности и значениях  $pK_a$  вместе с приблизительными количественными оценками силы и слабости кислот и оснований занимают центральное место не только в органической химии, но и в биохимии. Поэтому даже если вы не очень жалуете точные науки, пожалуйста, не пропускайте эту главу, а примите вызов и одолейте ее.

## Введение

Данная глава посвящена кислотности, основности и  $pK_a$ . Важность кислот и оснований очевидна, поскольку многие органические и биологические реакции катализируются кислотами или основаниями. Но что такое  $pK_a$  и как эта характеристика соединений может быть использована? Величина  $pK_a$  указывает на то, насколько кислотным (или не кислотным) является данный атом водорода в обсуждаемом соединении. Это очень полезная информация, поскольку в тех случаях, когда первой стадией реакции является протонирование или депротонирование одного из реагентов, очевидно необходимо знать, можно ли в принципе протонировать или депротонировать его, а также какой силы кислоту или основание следует для этого использовать. Бесполезно депротонировать соединение, используя слишком слабое основание, но точно так же не имеет смысла применять очень сильное основание, если для этой цели пригодно более слабое основание. Это будет похоже на использование тяжелого кузнечного молота для раскалывания ореха – орех вы, конечно, расколете, но что при этом от него останется?

Попытаемся выяснить, *почему* данное соединение имеет свойственное ему значение  $pK_a$ . Поняв, какие факторы влияют на величину  $pK_a$ , вы будете хорошо представлять себе порядок величин  $pK_a$  для часто встречающихся соединений и сможете предсказывать значения этих величин для соединений, до этого вам незнакомых.

Первоначально вещество называли кислотой, если оно проявляло свойства, общие с другими, хорошо известными кислотами, а именно: кислый вкус (слово кислота произошло от латинского *acidus*, что значит «кислый»), способность изменять цвет синих растительных красителей на красный, растворять мел с выделением газа, а также реагировать с определенными «основаниями» с образованием солей. Это позволяло предположить, что все кислоты должны содержать что-то общее. В конце XVIII в. французский химик Лавуазье ошибочно заявил, что этой общей составляющей всех кислот является кислород (отсюда и названия *oxygenium* (лат.) и *oxygen* (англ.), которые произошли от греческих слов *oxys* – кислый и *gennao* – рождать). Однако позднее было показано, что некоторые кислоты, например соляная, не содержат кислорода, а общая для всех кислот составляющая – не кислород, а водород. В то же время не все соединения, в состав которых входит один или несколько атомов водорода, могут быть кислотами. Только в конце XIX в. сформировалось понимание того, что кислотные свойства проявляют лишь те соединения, которые при растворении в воде диссоциируют с образованием иона водорода ( $H^+$ ). Именно эта способность является мерой кислотности соединения: вещество является тем более кислым, чем больше ионов водорода (протонов) оно образует. В 1923 г. это определение было усовершенствовано Дж. Н. Брэнстедом, предложившим простые определения кислот и оснований.

## • Определения кислот и оснований по Брэнстеду

- Кислота – это частица, склонная терять протон.
- Основание – это частица, склонная захватывать протон.

## Кислотность

### Изолированный протон невероятно реакционноспособен – образование в воде иона $\text{H}_3\text{O}^+$

Соляная кислота – очень сильная кислота: свободная энергия Гиббса  $\Delta G^\circ$  для процесса ее ионизации в водном растворе равна – 40 кДж/моль.



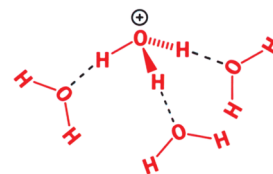
Столь большое отрицательное значение  $\Delta G^\circ$  означает, что равновесие в этой реакции сдвинуто вправо. В газовой фазе, однако, ситуация кардинально меняется, и в таких условиях  $\Delta G^\circ$  ионизации этого соединения равна +1347 кДж/моль.



Такое значение  $\Delta G^\circ$  соответствует диссоциации только одной молекулы HCl из  $10^{240}$ ! Это означает, что в газовой фазе хлороводород спонтанно не диссоциирует; более того, в этих условиях он вообще не теряет свой протон. Почему же HCl проявляет столь сильные кислотные свойства в водном растворе? Очевидно, важнейшую роль в столь существенном изменении поведения HCl играет растворитель, вода. В газовой фазе при диссоциации должны образоваться изолированный протон ( $\text{H}^+$ , ион водорода) и хлорид-ион. Такой процесс с энергетической точки зрения является очень невыгодным. Напротив, в водном растворе протон соединяется с молекулой воды, образуя очень стабильный ион гидроксония  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Более того, этот новый ион, как и хлорид-ион, в водном растворе сильно сольватирован, что обеспечивает дополнительную стабилизацию двух ионов. Даже в газовой фазе присоединение протона к молекуле воды представляет собой сильно экзотермический процесс.



Фактически изолированный протон настолько реакционноспособен, что в газовой фазе он присоединяется даже к молекуле метана с образованием иона  $\text{CH}_5^+$ , причем эта реакция также является экзотермической (мы уже упоминали об этой частице на с. 75 при обсуждении масс-спектрометрии). Следовательно, сам по себе протон вряд ли будет существовать в газовой фазе и совершенно точно никогда не будет существовать в изолированном виде в растворе. В водном растворе протон соединяется с молекулой воды с образованием иона гидроксония  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Подобно другим катионам и анионам этот ион будет сольватироваться далее другими молекулами воды, и в результате образования водородных связей получаются такие экзотические частицы, как, например, показанный на полях ион  $\text{H}_9\text{O}_4^+$  ( $\text{H}_3\text{O}^+ \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ).



структура сольватированного иона гидроксония в водном растворе  
пунктирные линии показывают водородные связи

### Каждая кислота имеет сопряженное основание

В водном растворе хлороводород переносит протон к молекуле воды с образованием иона гидроксония и хлорид-иона, причем оба иона сильно сольватируются.



Полезными являются и другие определения кислот и оснований; наиболее важное из них – определение Льюиса, также предложенное в 1923 г. Однако для обсуждения в этой главе наиболее подходит определение кислотности, данное Брэнстедом.



Согласно данному выше определению, вода в этой реакции действует как основание, принимая протон от HCl, который, в свою очередь, действует как кислота, отдавая протон. Если мы рассмотрим обратную реакцию (которая в данном случае не очень важна, поскольку равновесие сильно сдвинуто вправо), то хлорид-ион принимает протон от иона гидроксония. В этом случае хлорид-ион действует как основание, а ион гидроксония – как кислота. Хлорид-ион называют основанием, сопряженным с соляной кислотой, а ион гидроксония ( $H_3O^+$ ) – кислотой, сопряженной с водой.

Например, для аммиака и уксусной кислоты



ион аммония ( $NH_4^+$ ) является сопряженной кислотой для основания аммиака ( $NH_3$ ), а ацетат-ион ( $CH_3COO^-$ ) представляет собой сопряженное основание для уксусной кислоты ( $CH_3COOH$ ).

### • Для любой кислоты и любого основания



где AH – это кислота, а  $A^-$  – ее **сопряженное основание**; B – основание, а  $BH^+$  – его **сопряженная кислота**, т. е. *каждая кислота имеет соответствующее сопряженное основание, а каждое основание имеет соответствующую сопряженную кислоту*.

### Вода может быть и кислотой, и основанием

Если к воде добавить сильную кислоту, то вода действует как основание и протонируется кислотой с образованием  $H_3O^+$ . Если же к воде добавить сильное основание, то оно депротонирует воду с образованием гидроксид-иона  $OH^-$ , и в этом случае вода действует как кислота. Соединения, которые могут выступать в качестве как кислоты, так и основания, называются **амфотерными**.

Когда кислота является достаточно сильной, она может протонировать практически любое соединение. Аналогично достаточно сильное основание может депротонировать практически любое соединение. Это означает, что все соединения в определенной степени можно считать амфотерными. Например, уксусная кислота протонируется соляной кислотой.



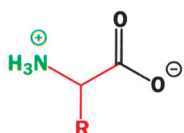
В этой реакции уксусная кислота выступает как основание! Для протонирования некоторых других соединений требуется кислота, еще более сильная, чем HCl. Напомним, что при использовании метода химической ионизации в масс-спектрометрии (с. 75) для протонирования образца независимо от его природы в масс-спектрометре генерируется протонированный метан  $CH_5^+$ ;  $CH_5^+$  – чрезвычайно сильная кислота.

Амфотерные свойства проявляют и аминокислоты, которые вы встречали в гл. 2. Однако в отличие от воды эти соединения в одной и той же молекуле содержат разделенные кислотную и основную группы.

При растворении аминокислоты в воде кислотная функциональная группа протонирует группу, имеющую свойства основания, и в результате образуется частица, имеющая пространственно разделенные положительный и отрицательный заряды. Нейтральные частицы, содержащие одновременно положительно и отрицательно заряженные группы, называются **цвиттер-ионами**.

### Зависимость pH раствора от концентрации кислоты

Вы, несомненно, знаете шкалу pH: все растворы кислот имеют pH ниже 7, причем чем ниже значение pH, тем более кислым является раствор; все растворы щелочей имеют pH выше 7, причем чем выше значение pH, тем



цвиттер-ионная форма  
аминокислоты

более щелочным является раствор. Наконец, если pH равен 7, раствор не проявляет ни кислотных, ни щелочных свойств. Такой раствор называют нейтральным.

Значение pH раствора – это только мера кислотности раствора, оно ничего не говорит нам о том, будет ли одна кислота более сильной, чем другая, и насколько велика разница в их кислотности. Значение pH раствора любой кислоты зависит от ее концентрации: при разбавлении раствора кислотность уменьшается, а pH увеличивается. Например, при уменьшении концентрации HCl в водном растворе от 1 до 0,1 моль/л и далее до 0,01 и 0,001 моль/л pH изменяется от 0 до 1, 2 и 3 соответственно.



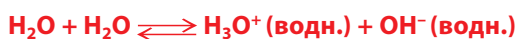
На самом деле pH-метр измеряет концентрацию ионов гидроксония в растворе. Это логарифмическая шкала, которая определяется следующим уравнением:

$$\text{pH} = -\lg[\text{H}_3\text{O}^+]$$

Концентрация ионов гидроксония ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) в указанных выше растворах HCl равна, следовательно,  $10^0$ ,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  и  $10^{-3}$  моль/л соответственно. Так как шкала логарифмическая, разница в одну единицу pH соответствует 10-кратной разнице в концентрации ионов гидроксония, разница в две единицы pH соответствует 100-кратной разнице в их концентрациях и т. д.

### Ионизация воды

Чистая вода при 25 °C имеет pH 7,00. Это означает, что концентрация ионов гидроксония в воде должна быть равна  $10^{-7}$  моль/л (конечно, правильнее было бы поменять местами причину и следствие: концентрация ионов гидроксония в чистой воде равна  $10^{-7}$  моль/л, и, следовательно, pH воды равен 7,00). Ионы гидроксония в чистой воде образуются в результате самодиссоциации воды (ее автопротолиза).



■ Вода абсолютно безопасна для питья, несмотря на присутствие в ней ионов гидроксония и гидроксид-ионов. Дело в том, что их концентрации *очень* малы ( $10^{-7}$  моль/л соответствует ~2 частям на миллиард). При столь низких концентрациях ионы гидроксония (и гидроксид-ионы) не могут причинить нам никакого вреда, а также *не способны быть катализаторами химических реакций*.

В этой реакции одна молекула воды выступает в качестве основания, принимая протон от другой молекулы, которая действует как кислота, отдавая протон. Из приведенного уравнения реакции очевидно, что одновременно с ионами гидроксония должны образовываться также гидроксид-ионы, поэтому в чистой воде концентрации ионов гидроксония и гидроксид-ионов всегда должны быть равны между собой.

$$[H_3O^+] = [OH^-] = 10^{-7} \text{ моль/л}$$

Произведение этих двух концентраций называют константой ионизации воды  $K_W$  (или ионным произведением воды, а иногда также константой автопротолиза  $K_{AP}$ ).

$$K_W = [H_3O^+][OH^-] = 10^{-14} \text{ при } 25^\circ C$$

В водном растворе  $K_W$  – величина постоянная, хотя и очень-очень маленькая. Таким образом, если мы знаем концентрацию ионов гидроксония, то мы также знаем концентрацию гидроксид-ионов, и наоборот. Произведение концентраций этих двух ионов всегда равно  $10^{-14}$  (при  $25^\circ C$ ).

### Пример

Рассмотрим в качестве примера, чему равен pH 0,1 М раствора гидроксида натрия

$$[NaOH] = 0,1 \text{ М}$$

Поскольку гидроксид натрия полностью ионизован,  $[OH^-] = 0,1 \text{ М}$ . Но мы знаем, что

$$[OH^-] \cdot [H_3O^+] = 10^{-14}.$$

Поэтому

$$[H_3O^+] = \frac{10^{-14}}{0,1} = 10^{-13} \text{ моль/л}$$

$$\text{и } pH = -\lg[H_3O^+] = -\lg(10^{-13}) = 13$$

### Зависимость pH раствора от природы кислоты

Если мы измерим значение pH водного раствора органической кислоты и сравним его со значением pH раствора HCl той же самой концентрации, мы, скорее всего, получим разные значения pH. Например, если 0,1 М раствор HCl имеет pH 1, раствор уксусной кислоты той же концентрации имеет pH 3,7, т. е. этот раствор является намного менее кислым. Это означает, что 0,1 М раствор уксусной кислоты содержит меньше ионов гидроксония, чем 0,1 М раствор соляной кислоты.

- Водный раствор соляной кислоты (и любой другой сильной кислоты) имеет более низкое значение pH, чем раствор уксусной кислоты (и любой другой слабой кислоты) той же концентрации, поскольку сильные кислоты более полно диссоциированы и, следовательно, образуют больше ионов гидроксония.

Для соляной кислоты равновесие полностью сдвинуто вправо, т. е. HCl полностью диссоциирована.



Уксусная кислота, напротив, диссоциирует не полностью: ее раствор содержит как ацетат-ионы, так и недиссоциированную уксусную кислоту.



### Использование кислот в качестве консервантов пищевых продуктов

Уксусная кислота используется в качестве консерванта многих пищевых продуктов, например хлеба, рыбы или майонеза. Она входит в состав маринада для приготовления маринованных огурцов, помидоров, пикулей и т. д. Добавляемая в пищевые продукты уксусная кислота препятствует росту бактерий и грибов. При этом фунгицидная (противогрибковая) активность никоим образом не связана с понижением pH пищевых продуктов. Дело в том, что как бактерицид и фунгицид действует именно недиссоциированная кислота в концентрациях порядка 0,1–0,3 %. Важно, что при таких низких концентрациях уксусная кислота оказывает лишь незначительное влияние на pH пищевых продуктов.

Хотя к пищевым продуктам можно добавлять и саму уксусную кислоту (замаскированную на этикетках продуктов обозначением E260), обычно для этой цели используют столовый уксус, который содержит 10–15 % уксусной кислоты. Полученный таким образом продукт кажется покупателям «более натуральным», поскольку они видят на этикетке меньше «Е чисел», к которым многие люди относятся крайне настороженно. Уксус в качестве консерванта может заменять и другие кислоты, например пропионовую (пропановую) кислоту (обозначаемую индексом E280) или ее соли (E281, E282 и E283).

## Определение $pK_a$

Теперь мы более подробно остановимся на том, что такое «сильные» и «слабые» кислоты. Для того чтобы измерить силу кислоты относительно воды и определить, насколько она эффективна в качестве донора протона, необходимо рассмотреть константу равновесия следующей реакции:



Положение равновесия определяется константой равновесия для этой реакции  $K_{\text{равн}}$ .

$$K_{\text{равн}} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{АН}][\text{H}_2\text{O}]}$$

Для разбавленного раствора кислоты концентрация воды в ходе реакции остается практически постоянной (55,56 моль/л), поэтому в качестве константы равновесия можно использовать величину  $K_a$ , называемую **константой кислотности**.

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{АН}]}$$

Подобно кислотности среды pH эта константа обычно выражается в логарифмической форме  $pK_a$ .

- $pK_a = -\lg K_a$

Наличие в этом определении знака минус показывает, что чем ниже значение  $pK_a$ , тем больше константа равновесия  $K_a$  и, следовательно, тем более сильной является кислота. *Значение  $pK_a$  кислоты соответствует pH раствора, при котором кислота диссоциирована ровно наполовину.* Когда значение pH выше, чем величина  $pK_a$ , кислота НА существует в воде в виде  $\text{A}^-$ , а когда значение pH ниже, чем величина  $pK_a$ , кислота НА существует в недиссоциированной форме НА.

▶ Насколько концентрирована вода? Вы можете сказать, что она очень концентрирована. Но концентрация ее все же ограничена. Мы знаем, что 1 моль чистой воды имеет массу 18 г и занимает объем 18 мл. Поэтому в 1 л имеется  $1000/18 = 55,56$  моль воды. *Вы не можете получить воду с более высокой концентрацией (если только вы не сделаете с ней чего-либо совершенно необычного, например поместите ее в «черную дыру»).*

▶ Откуда мы знаем, что  $pK_a$  кислоты соответствует pH раствора, при котором кислота диссоциирована ровно наполовину? Для ответа на этот вопрос, надо переписать уравнение для  $pK_a$  в виде

$$[\text{H}_3\text{O}^+] = K_a \frac{[\text{АН}]}{[\text{A}^-]}$$

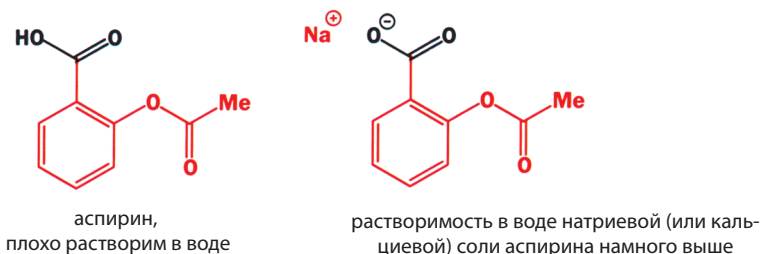
Логарифмируя обе стороны этого уравнения и используя отрицательные значения этих логарифмов, получаем

$$\text{pH} = pK_a + \lg \left( \frac{[\text{A}^-]}{[\text{АН}]} \right)$$

Если концентрации кислоты АН и ее сопряженного основания  $\text{A}^-$  равны, то дробь, помещенная в скобки, равна 1, но поскольку  $\lg 1 = 0$ , то pH просто равен  $pK_a$  кислоты. Это означает, что если мы возьмем 0,1 М водный раствор уксусной кислоты и увеличим его pH от 3,7 (нормальное значение pH раствора уксусной кислоты) до 4,76 ( $pK_a$  уксусной кислоты), используя разбавленный раствор гидроксида натрия, то полученный раствор должен содержать равные концентрации уксусной кислоты и ацетат-иона.

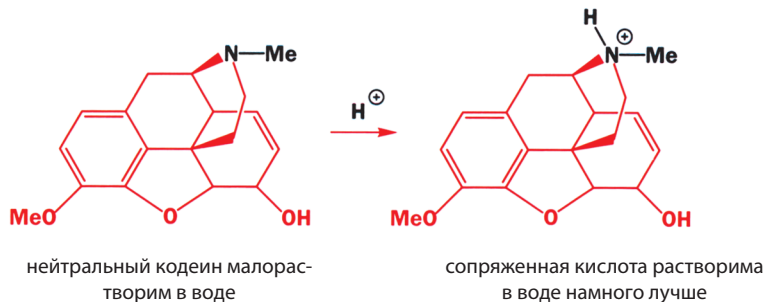
Если значение  $pH$  раствора больше, чем  $pK_a$  кислоты, то растворимость последней в воде будет выше. Углеводороды нерастворимы в воде; так, например, масло плавает на поверхности воды. Если в органическом соединении нет одной или нескольких гидрофильных групп, способных образовывать водородные связи с молекулами воды, то такое соединение также будет нерастворимым. Ионные группы значительно увеличивают растворимость соединения, поэтому растворимость в воде иона  $A^-$  намного выше, чем растворимость недиссоциированной кислоты  $HA$ . В отличие от некоторых других растворителей, с которыми вы встретитесь позднее, вода может сольватировать как катионы, так и анионы. Это означает, что мы можем увеличить растворимость нейтральной кислоты в воде, увеличивая долю сопряженного с ней основания. Все, что нужно для этого, – это увеличить значение  $pH$  раствора.

В качестве простого примера можно привести аспирин: сама кислота плохо растворима в воде, а ее натриевая соль растворима намного лучше (растворимый аспирин на самом деле является натриевой или кальциевой солью «нормального» аспирина).



Напротив, если мы понизим  $pH$  раствора, то доля недиссоциированной кислоты увеличивается, а растворимость ее уменьшается. В кислой среде желудка ( $pH$  примерно 1–2) растворимый аспирин протонируется, превращается снова в недиссоциированную кислоту и осаждается из раствора.

Аналогично органические основания, например амины, можно растворить, *понижая  $pH$  раствора*. Кодеин (7,8-дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ол) часто используется в качестве болеутоляющего средства. Сам по себе кодеин малорастворим в воде, но он содержит основной атом азота, который может взаимодействовать с кислотой с образованием более растворимой соли. Обычно применяют соль кодеина с фосфорной кислотой. Хотя структура этой соли сложнее, чем показано на приведенном здесь рисунке, это не столь важно по сравнению с тем, что эта соль, как и любая другая соль кодеина, хорошо растворима в воде и проявляет желаемые свойства.



### Заряженные соединения можно выделить кислотно-основной экстракцией

Изменение pH раствора часто используют для разделения смеси соединений. Тот факт, что из слабых кислот растворимые в воде анионы образуются при pH, более высоких, чем их значения  $pK_a$ , лег в основу удобного способа экстракции органических кислот из их смесей с другими соединениями. Например, если мы растворим смесь соединений в дихлорметане (который **не смешивается** с водой) и «промоем» этот раствор водным раствором гидроксида натрия, любая присутствовавшая в смеси органическая кислота будет превращаться в водорастворимую соль и переходить в водный слой. Таким образом, мы экстрагируем органическую кислоту в водный раствор. Если теперь мы отделим водный слой и подкислим его, кислота, которая растворима в воде значительно хуже, будет осаждаться из раствора. Напротив, когда основанием является нейтральная молекула, а сопряженная с ним кислота имеет положительный заряд, как, например, в случае аминов, протонированная форма будет растворима в воде лучше, чем соответствующее сопряженное основание.

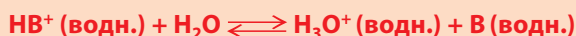
#### • Кислотно-основная экстракция

Для нейтральной формы слабой органической кислоты HA



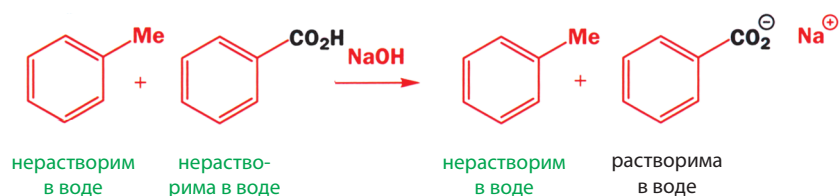
- анионная форма  $\text{A}^-$  более растворима в воде, чем нейтральная форма кислоты HA,
- нейтральная форма HA более растворима в органических растворителях, чем анионная форма  $\text{A}^-$ .

Для нейтральной формы слабого органического основания B



- катионная кислотная форма  $\text{HB}^+$  более растворима в воде, чем нейтральное сопряженное основание B,
- нейтральное сопряженное основание B более растворимо в органических растворителях, чем катионная кислотная форма  $\text{HB}^+$ .

В результате разделение смеси бензойной кислоты ( $\text{PhCO}_2\text{H}$ ) и толуола ( $\text{PhMe}$ ) осуществляется достаточно легко: для этого мы растворяем смесь в дихлорметане ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), добавляем водный раствор NaOH, **после чего перемешиваем** смесь этих двух растворов и разделяем водный и органический слои. Слой дихлорметана содержит весь исходный толуол, а водный слой – натриевую соль бензойной кислоты. Добавление HCl к отделенному водному слою приводит к осаждению нерастворимой в воде бензойной кислоты.





Аналогично любое основание, растворимое в органическом растворителе, можно экстрагировать промыванием разбавленным водным раствором кислоты и выделить в чистом виде при повышении pH, что приводит к осаждению малорастворимого нейтрального соединения.

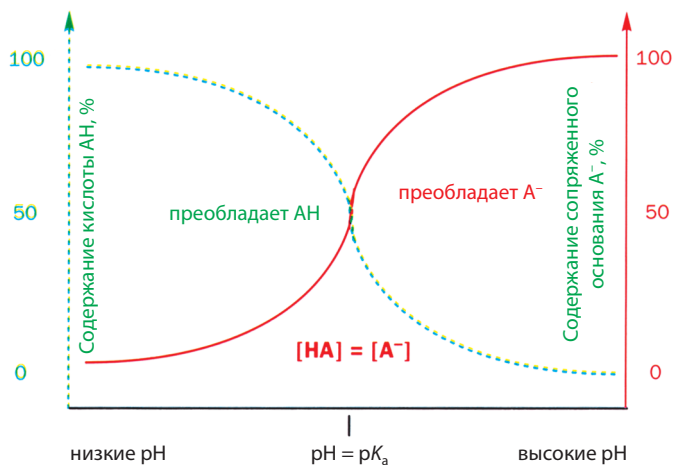
Когда в процессе эксперимента вы будете экстрагировать или промывать какой-нибудь раствор, остановитесь и спросите себя: «Что сейчас происходит? В каком слое находится выделяемое мною соединение? Почему?» Это позволит вам избежать ошибки и не выбросить случайно не тот слой (а значит, и ваше драгоценное соединение)!

#### Бензойная кислота является консервантом прохладительных напитков

Бензойная кислота используется как консервант в пищевых продуктах и прохладительных напитках (E210). Как и в случае уксусной кислоты, бактерицидные свойства проявляет именно кислота. Следовательно, бензойную кислоту можно использовать в качестве консерванта только в таких пищевых продуктах, которые характеризуются довольно низким значением pH (в идеале оно должно быть ниже, чем  $pK_a$  бензойной кислоты, равный 4,2). Обычно это не проблема, поскольку, например, прохладительные напитки нередко имеют значение pH примерно 2–3. Это позволяет использовать бензойную кислоту в виде ее натриевой соли (E211): соль можно добавлять к остальной рецептуре в виде концентрированного водного раствора. При низких значениях pH в полученном напитке большая часть соли протонируется с образованием бензойной кислоты. Поскольку концентрация кислоты мала, она полностью остается в растворе.

#### Графическое представление $pK_a$ кислот и оснований

В обоих случаях доведение pH до нужного значения изменяет соотношение кислотной формы и сопряженного с ней основания. Приведенный на рис. 8.1 график показывает зависимость процентного содержания (относительно общей концентрации) свободной кислоты AN (зеленая кривая) и ионизованной формы сопряженного основания  $A^-$  (красная кривая) от pH раствора.



**Рис. 8.1.** Зависимости содержания кислоты и сопряженного с ней основания от pH.

При низких значениях pH соединение существует полностью как АН, а при высоких значениях pH — как  $A^-$ . При  $pH = pK_a$  концентрации обеих частиц (АН и  $A^-$ ) одинаковы. При значениях pH, близких по величине к  $pK_a$ , соединение существует в виде смеси обеих форм.

**$pK_a$  кислоты зависит от стабильности ее сопряженного основания**

Соляная кислота – более сильная кислота, чем уксусная: значения  $pK_a$  равны примерно  $-7$  для  $HCl$  и  $4,76$  для уксусной кислоты. Это означает, что в водном растворе  $K_a$  хлороводорода равна  $10^7$  моль/л, а для уксусной кислоты  $K_a$  равна только  $10^{-4.76} = 1,74 \cdot 10^{-5}$  моль/л. Почему положения этих равновесий так сильно отличаются? Почему хлороводород диссоциирует полностью, а уксусная кислота только частично?



$$K_a = 10^7$$



$$K_a = 1,74 \cdot 10^{-5}$$

Чтобы ответить на этот вопрос, нужно проанализировать свойства сопряженного основания  $A^-$  каждой кислоты  $HA$ , так как именно  $A^-$  изменяется при переходе от одной кислоты к другой. В приведенных выше равновесиях в качестве основания в обоих случаях выступает вода, которая принимает протон от кислоты. Для равновесия с участием соляной кислоты обратное направление реакции соответствует отщеплению протона от иона гидроксония хлорид-ионом. Однако хлорид-ион – недостаточно сильное основание, чтобы депротонировать ион гидроксония. В то же время ацетат-ион легко протонируется при взаимодействии с  $H_3O^+$  с образованием нейтральной молекулы уксусной кислоты. Это означает, что ацетат-ион – более сильное основание, чем хлорид-ион.

**• Сила кислоты и сопряженного ей основания**

- Чем сильнее кислота  $HA$ , тем слабее ее сопряженное основание  $A^-$ .
- Чем сильнее основание  $A^-$ , тем слабее его сопряженная кислота  $HA$ .

▶ То же самое можно сказать по-другому: хлорид-иону гораздо приятнее быть хлорид-ионом, чем ацетат-иону быть ацетат-ионом: хлорид-ион является существенно более стабильной частицей, чем ацетат-ион.

Например, иодоводород имеет очень низкое значение  $pK_a$  ( $-10$ ). Это означает, что  $HI$  – достаточно сильная кислота, способная протонировать подавляющее большинство соединений. Ее сопряженное основание, иодид-ион, следовательно, почти не проявляет основных свойств. Фактически мы очень редко рассматриваем его как основание, поскольку иодид-ион не депротонирует практически ни одно соединение. Напротив, метиллитий  $MeLi$  – очень сильное основание. В этом случае в качестве основания выступает  $CH_3^-$  (см., однако, гл. 9), который может оторвать протон от самых разных соединений с образованием нейтральной молекулы метана ( $CH_4$ ). Метан, следовательно, является сопряженной кислотой этого основания. Ясно, что метан совершенно не проявляет кислотных свойств – значение его  $pK_a$  равно  $\sim 48$ .

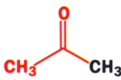
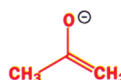


В табл. 8. 1. приведены значения  $pK_a$  ряда широко известных соединений.

Далее мы проанализируем причины такого различия в силе кислот, но сначала рассмотрим, что происходит при взаимодействии кислот и оснований разной силы.

► Анализ данных табл. 8.1 позволяет выделить несколько интересных моментов.

- Посмотрите на кислоты: они могут быть нейтральными молекулами, катионами и даже анионами.
- Отрицательный заряд в молекулах сопряженного основания может находиться на атомах самых разных типов: на атоме иода, хлора, кислорода, серы, азота и углерода, а также на многих других атомах.
- Наиболее важно, что величины  $pK_a$  изменяются в очень широком интервале: от примерно -10 до 50. Такой интервал соответствует разнице в константах равновесия в  $10^{60}$ , но и эта огромная величина ни в коем случае не предел! Другие соединения или интермедиаты могут иметь значения  $pK_a$  даже больше или меньше, чем приведенные в этой таблице.

**Таблица 8.1. Значения  $pK_a$  некоторых широко известных соединений.**

Кислота	$pK_a$	Сопряженное основание
HI	~-10	I <sup>-</sup>
HCl	~-7	Cl <sup>-</sup>
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	~-3	HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	2,0	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
CH <sub>3</sub> COOH	4,8	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>
H <sub>2</sub> S	7,0	HS <sup>-</sup>
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	9,2	NH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	10,0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sup>-</sup>
CH <sub>3</sub> OH	15,5	CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>
	20,0	
	25	
NH <sub>3</sub>	33	NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	~43	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>
CH <sub>4</sub>	~48	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>

### Разница в значениях $pK_a$ указывает на величину константы равновесия при взаимодействии двух кислот или оснований

Теперь можно задать следующий вопрос: если мы добавим некоторое количество протонов к смеси двух оснований, где будут локализованы эти протоны? Очевидно, это зависит от относительной силы оснований: если они одинаково сильные, то протоны будут поровну распределены между двумя основаниями. Но если одно из оснований сильнее, то доля протонов, связанных с этим более сильным основанием, будет больше. Если вместо двух оснований взять одно основание и одну кислоту, то ситуация будет качественно аналогичной той, что наблюдается для двух оснований: протоны будут преимущественно связаны с более сильным основанием. То, как протоны распределяются между двумя основаниями, зависит от относительной силы двух оснований, которая измеряется как разница в значениях  $pK_a$  их сопряженных кислот.

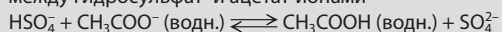
### • В смеси двух кислот или двух оснований

- отношение значений  $K_a$  является константой равновесия для реакции между кислотой и основанием,
- разность значений  $pK_a$  представляет собой логарифм константы равновесия.

В качестве примера можно привести реакцию ацетилирования ароматических аминов в водном растворе. Это именная реакция – ее называют методом Люмье–Барбье. Рассмотрим, например, ацетилирование анилина (PhNH<sub>2</sub>) (ароматического амина, проявляющего свойства основания) действием уксусного ангидрида. Осуществляют эту реакцию следующим образом.

1. Растворяют анилин в воде, для чего к смеси анилина и воды добавляют один эквивалент соляной кислоты.

То, что разность значений  $pK_a$  представляет собой логарифм константы равновесия, легко можно показать, рассматривая, например, положение равновесия при взаимодействии между гидросульфат- и ацетат-ионами



$$K_{\text{равн}} = \frac{[\text{SO}_4^{2-}][\text{CH}_3\text{COOH}]}{[\text{HSO}_4^-][\text{CH}_3\text{COO}^-]}$$

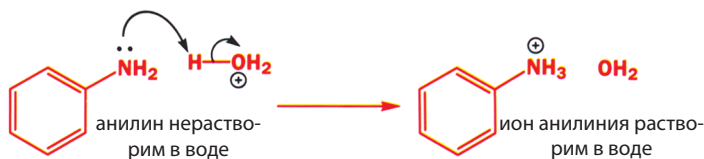
Константа равновесия для этой реакции – это частное от деления константы кислотности  $K_a$ , характеризующей равновесное депротонирование гидросульфат-иона, на  $K_a$  равновесного депротонирования уксусной кислоты.

$$K_{\text{равн}} = \frac{[\text{SO}_4^{2-}][\text{CH}_3\text{COOH}]}{[\text{HSO}_4^-][\text{CH}_3\text{COO}^-]} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{SO}_4^{2-}]}{[\text{HSO}_4^-]} \times \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}]}{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}$$

$$K_{\text{равн}} = K_a(\text{HSO}_4^-) \times \frac{1}{K_a(\text{CH}_3\text{COOH})} = \frac{10^{-2}}{10^{-4,8}} = 10^{2,8} \approx 600$$

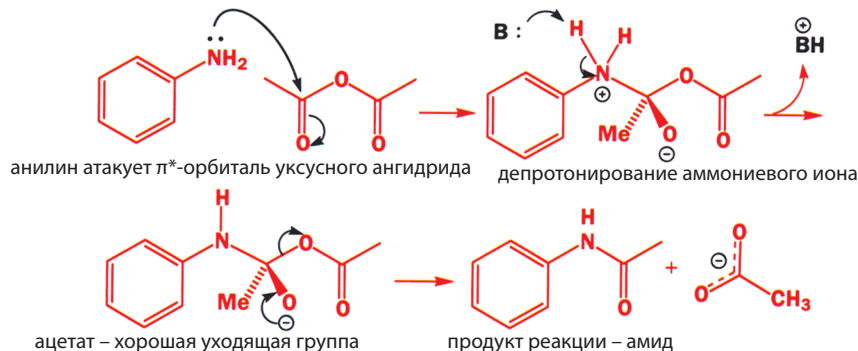
В данном случае очевидно, что при смешении водных растворов гидросульфата натрия и ацетата натрия мы получим преимущественно смесь сульфата натрия с уксусной кислотой, поскольку константа равновесия для этой реакции равна примерно 600.

Анилин плохо растворим в воде. Это неудивительно, поскольку анилин – это гидрофобное соединение, содержащее только одну аминогруппу. Соляная кислота ( $pK_a = -7$ ) протонирует анилин ( $pK_a$  его сопряженной кислоты 4,6) с образованием гидрохлорида. Образовавшаяся при этом соль хорошо растворима в воде.



2. Нагревают смесь до  $50^\circ\text{C}$  и добавляют 1,2 эквивалента уксусного ангидрида, а затем 1,2 эквивалента водного раствора ацетата натрия.

Уксусный ангидрид может реагировать либо с водой, либо с ацетат-ионом, либо с анилином. Анилин – намного более нуклеофильная частица по сравнению с двумя остальными нуклеофилами, но только непротонированный анилин может взаимодействовать с ангидридом: у протонированного анилина нет свободной пары электронов, поэтому он не может проявлять нуклеофильные свойства. Именно в этом заключается роль ацетата натрия: он действует как основание и депротонирует гидрохлорид анилина. Значения  $pK_a$  гидрохлорида анилина и уксусной кислоты приблизительно одинаковы и равны  $\sim 4,7$ . В результате получается равновесная смесь, содержащая некоторое количество нейтральных молекул анилина, которые и атакуют уксусный ангидрид с образованием амида.



### 3. Охлаждают смесь льдом и отфильтровывают кристаллы продукта – ацетанилида.

Продукт нерастворим в воде и, будучи амидом, он намного менее основен, чем анилин ( $pK_a$  сопряженной кислоты  $< 0$ ), поэтому он не протонируется с образованием водорастворимой соли.

#### И еще о $pK_a$ : вычисление значений $pK_a$ воды, выступающей в роли основания или кислоты

Здесь приведен в основном математический материал. Если он покажется вам слишком непонятным, вы можете его пропустить.

##### Как легко протонируются и депротонируются молекулы воды?

Все до сих пор рассматривавшиеся нами реакции протекают в водном растворе, поэтому легко можно забыть, что и сама вода может вступать в конкуренцию с другими основаниями за присоединение протонов. Если, например, имеется водный раствор серной ( $H_2SO_4$ ) и соляной (HCl) кислот, то соляная кислота, имеющая более низкое значение  $pK_a$ , не будет протонировать сопряженное основание серной кислоты ( $HSO_4^-$ ): вместо этого обе кислоты будут протонировать воду, т. е. вода является более сильным основанием, чем хлорид- или гидросульфат-ион. Фактически мы можем достаточно легко определить  $pK_a$  для протонирования воды.

Теперь постараемся ответить на следующие вопросы: «Насколько легко протонируется молекула воды? Кислота какой силы необходима для этого?»

Рассмотрим простую реакцию:



Очевидно, константа равновесия приведенной реакции должна быть равна 1, поскольку обе стороны уравнения совершенно одинаковы. Но мы используем не обычную константу равновесия, а константу кислотности  $K_a$ , которая слегка отличается от константы равновесия. Напомним, что на самом деле это обычная константа равновесия реакции, умноженная на «концентрацию» воды,  $[H_2O] = 55,56$ . Обычно это умножение проводят для того, чтобы сократить  $[H_2O]$  в знаменателе, но здесь ситуация иная.

В этом случае мы имеем следующее уравнение:

$$K_a = K_{\text{равн}} \cdot [H_2O] = \frac{[H_2O][H_3O^+]}{[H_2O][H_3O^+]} \cdot [H_2O] = [H_2O] = 55,56$$

Поэтому при протонировании воды  $pK_a$  – это  $pK_a(H_3O^+) = -\lg(55,56) = -1,74$ .

Как уже говорилось выше,  $pK_a$  соответствует значению pH раствора, при котором концентрация кислоты равна концентрации ее сопряженного основания. Если ровно половина молекул воды будет присутствовать в виде ионов гидроксония, то раствор будет очень кислым: его pH должен быть равен  $-1,74$ .

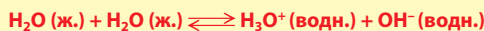
Следовательно, когда вода действует как основание



для любой кислоты, значение  $pK_a$  которой ниже  $-1,74$ , равновесие будет сдвинуто вправо.

- **Кислоты, значение  $pK_a$  которых ниже  $-1,74$ , будут нацело диссоциировать в воде, протонируя ее.**

Теперь определим  $pK_a$  воды, когда она действует как кислота. В этом случае мы имеем равновесие



Используя вычисления, аналогичные приведенным выше, получим

$$K_a = K_{\text{равн}} \cdot [H_2O] = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O][H_2O]} \cdot [H_2O] = \frac{K_{\text{AP}}}{[H_2O]} = \frac{10^{-14}}{55,56} = 1,80 \cdot 10^{-16}$$

Таким образом, величина  $pK_a$ , характеризующая депротонирование воды, равна  $pK_a(H_2O) = -\lg(1,80 \cdot 10^{-16}) = -15,74$ .

Это означает, что, если мы растворим в воде основание, сопряженная кислота которого имеет значение  $pK_a$  больше  $15,74$ , то оно просто будет протонироваться водой с образованием соответствующего количества гидроксид-ионов.

- **Основания В, сопряженные кислоты которых имеют значение  $pK_a$  больше  $15,74$ , при растворении в воде нацело диссоциируют, депротонируя растворитель.**

■ Некоторые внимательные читатели могут отметить, что в случае воды имеется внутренняя несогласованность в утверждении, что  $pK_a = pH$ , при котором концентрации кислоты и ее сопряженного основания равны.

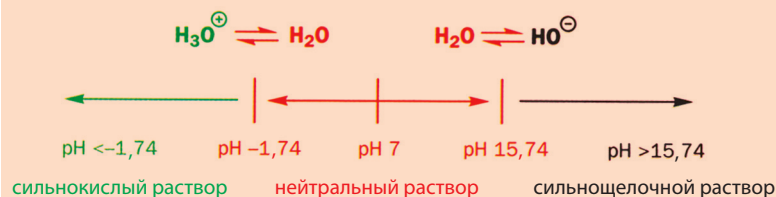
Если  $pK_a = pH$ , когда  $[A^-] = [AH]$ , то значение  $pK_a$  воды равно pH, когда  $[H_2O] = [H_3O^+]$ . Мы предполагаем, что  $[H_2O]$  – величина постоянная, равная  $55,56$  моль/л. Но тогда  $[H_3O^+]$  также должна быть равна  $55,56$  моль/л, а это означает, что  $pH (= pK_a) = -\lg(55,56)$ . Очевидно, наше предположение было неверным: в данном случае правильнее было сказать, что сумма концентраций ( $[H_2O] + [H_3O^+]$ ) должна быть примерно равна  $55,56$  моль/л.

• Наиболее сильным основанием в водном растворе является  $\text{OH}^-$  а наиболее сильной кислотой –  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Напомним, что

- добавление более сильных оснований, чем  $\text{OH}^-$ , приводит только к образованию дополнительного количества  $\text{OH}^-$  вследствие депротонирования воды,
- добавление более сильных кислот, чем  $\text{H}_3\text{O}^+$ , приводит только к образованию дополнительного количества  $\text{H}_3\text{O}^+$  в результате протонирования воды.

Кроме того, напомним также, что

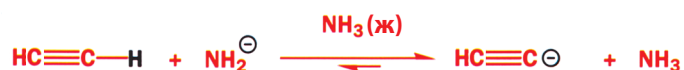
- значение pH (но не  $pK_a$ !) чистой воды при 25 °C равно 7,00
- значение  $pK_a$   $\text{H}_2\text{O}$  равно 15,74
- значение  $pK_a$   $\text{H}_3\text{O}^+$  равно –1,74



### Выбор растворителя ограничивает область значений $pK_a$ , доступных для использования

Область возможных значений  $pK_a$  в водном растворе располагается между –1,74 и 15,74, т. е. она определяется растворителем. Этот эффект известен как **выравнивающий (нивелирующий) эффект** растворителя. Наличие такого эффекта имеет большое практическое значение. Это означает, что если мы хотим удалить протон из какого-либо соединения с высоким значением  $pK_a$ , например 25–30, то это невозможно сделать в водном растворе, поскольку в воде самым сильным основанием является гидроксид-ион. Если требуется применить более сильное основание, чем  $\text{OH}^-$ , необходимо использовать в качестве растворителя какую-либо иную систему.

Например, при депротонировании этина (ацетилена,  $pK_a = 25$ ) использование одного эквивалента гидроксид-иона (наиболее сильного основания, которое мы можем применить в водном растворе,  $pK_a = 15,7$ ) позволяет достигнуть равновесия, при котором депротонируется лишь одна молекула этина из  $10^{9.3}$  ( $10^{15.7/10^{25}}$ ). Это означает, что в любой момент времени будет депротонирована лишь одна из примерно 2 млрд молекул этина. Поскольку независимо от того, какое именно основание мы растворим в воде, самым эффективным основанием будет гидроксид-ион, такое положение равновесия – лучший результат, которого можно достичь в водном растворе. Поэтому, чтобы депротонировать этин в значительной степени, необходимо использовать иной растворитель, имеющий значение  $pK_a$  не ниже 25. Для осуществления этой реакции часто используется амид натрия ( $\text{NaNH}_2$ ) в жидком аммиаке.





► Поскольку значения  $pK_a$  очень сильных кислот и оснований определяются с большим трудом, их величины, приводимые в разных учебниках, часто различаются. Иногда эти значения могут служить только как качественная оценка относительной кислотности и основности двух соединений! Действительно, хотя абсолютные значения этих величин в разных источниках могут заметно отличаться, относительные значения (которые очень важны, поскольку нам, как правило, необходима только приближенная оценка) обычно вполне согласуются друг с другом.

На основании значений  $pK_a$   $NH_3$  (~33) и этина (25) можно предсказать, что константа равновесия для этой реакции равна  $10^8$  ( $10^{-25}/10^{-33}$ ), т. е. равновесие практически нацело сдвинуто вправо. Следовательно, амид-анион может быть использован для депротонирования алкинов.

Поскольку в водном растворе существуют верхнее и нижнее предельные значения силы кислоты или основания, перед нами встает ряд вопросов. Откуда мы знаем, что значение  $pK_a$   $HCl$  больше, чем  $pK_a$   $H_2SO_4$ , если обе кислоты полностью диссоциируют в воде, протонируя ее? Откуда мы знаем, что  $pK_a$  метана больше, чем  $pK_a$  этина, ведь оба сопряженных основания полностью израсходуются на депротонирование воды? Действительно, нельзя измерить положение равновесия для реакций с участием этих соединений в водном растворе: это можно сделать только для соединений с такими значениями  $pK_a$ , которые находятся между двумя значениями  $pK_a$  для самой воды. Вне этого интервала значения  $pK_a$  определяются в других растворителях, а затем результаты экстраполируются, чтобы оценить значения  $pK_a$  в воде.

### Шкала $pK_a$

Теперь мы рассмотрим, от чего зависят величины  $pK_a$  различных соединений. Это важно, поскольку никому не хотелось бы запоминать все значения. Поэтому необходимо понять, какие факторы влияют на величину  $pK_a$ . Зная эти факторы и значения  $pK_a$  для некоторых наиболее важных соединений, можно относительно легко предсказать приблизительные величины  $pK_a$  почти любого вещества или, по крайней мере, понять, почему  $pK_a$  данного соединения имеет именно такое значение.

На силу кислоты АН влияет ряд факторов:



1. Стабильность сопряженного основания, аниона  $A^-$ . Стабильность может быть, например, следствием того, что отрицательный заряд либо локализован на электроотрицательном атоме, либо распределен также по другим группам. В любом случае чем более «стабильным» является сопряженное основание, тем меньше его основность, а следовательно, тем более сильной будет кислота.
2. Энергия связи  $A-H$ . Ясно, что чем легче разрывается эта связь, тем сильнее кислота.
3. Природа растворителя. Чем лучше растворитель стабилизирует образующиеся ионы, тем легче протекает реакция диссоциации.

### • Сила кислоты

- Наиболее важный фактор, определяющий силу кислоты, — стабильность сопряженного основания: чем более стабильно сопряженное основание, тем сильнее кислота.
- Важным фактором стабильности сопряженного основания является природа элемента, на котором локализован отрицательный заряд: чем выше электроотрицательность этого элемента, тем стабильнее сопряженное основание.

### Отрицательный заряд на атоме с высокой электроотрицательностью стабилизирует сопряженное основание

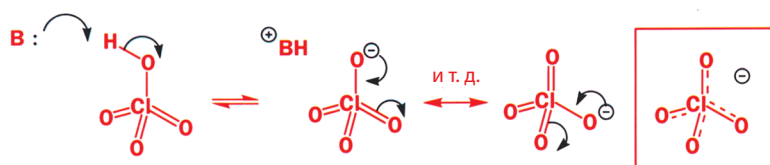
Значения  $pK_a$  для гидридов элементов второго периода периодической системы  $CH_4$ ,  $NH_3$ ,  $H_2O$  и  $HF$  равны 48, 33, 16 и 3 соответственно. Такое изменение обусловлено увеличением электроотрицательности атомов одного периода:  $F^-$  значительно стабильнее, чем  $CH_3^-$ , поскольку атом фтора является намного более электроотрицательным, чем атом углерода.

### Уменьшение прочности связи А–Н делает кислоты сильнее

Однако величины  $pK_a$  для  $HF$ ,  $HCl$ ,  $HBr$  и  $HI$  уменьшаются при движении вниз по группе 17 периодической системы и равны 3, –7, –9 и –10 соответственно. Так как электроотрицательность атома уменьшается при движении вниз в одной группе периодической системы, мы могли бы ожидать увеличения значений  $pK_a$  при переходе от  $HF$  к  $HI$ . Наблюдаемое экспериментально уменьшение обусловлено ослаблением связи при движении вниз по группе периодической системы и до некоторой степени тем, что ион может быть более стабилен, когда заряд находится на анионе большего размера.

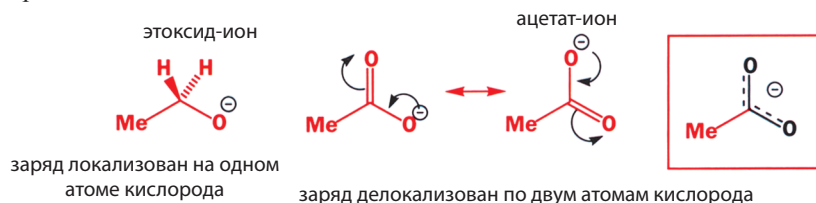
### Делокализация отрицательного заряда стабилизирует сопряженное основание

Значения  $pK_a$  для кислот  $HClO$ ,  $HClO_2$ ,  $HClO_3$  и  $HClO_4$  равны 7,5; 2; –1 и ~ –10 соответственно. В каждом случае кислотный протон связан с атомом кислорода, который в свою очередь соединен с атомом хлора, т. е. во всех четырех случаях можно сказать, что мы удаляем протон из одного и того же окружения. Почему же хлорная кислота ( $HClO_4$ ) на 17 порядков величины более сильная, чем гипохлористая кислота ( $HClO$ )? При удалении протона мы получаем анион с отрицательным зарядом, локализованным на атоме кислорода. Но с каждым последующим атомом кислорода в этом ряду заряд становится все более и более делокализованным, распределяясь по всем атомам кислорода, что делает анион все более стабильным. В результате для аниона хлорной кислоты, например, заряд делокализован по четырем атомам кислорода.



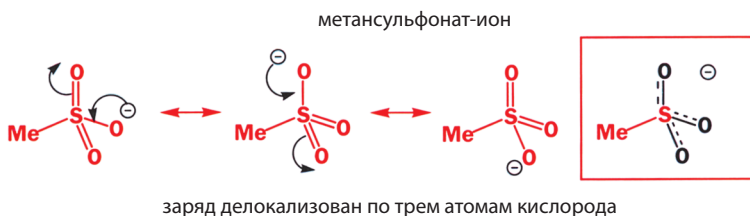
отрицательный заряд на перхлорат-анионе может быть делокализован в равной степени по четырем атомам кислорода

Аналогичные аргументы могут быть использованы для объяснения значений  $pK_a$  других кислородсодержащих кислот, например этанола ( $pK_a = 15,9$ ), уксусной кислоты (4,8) и метансульфоновой кислоты (–1,9). В этоксид-ионе отрицательный заряд локализован на одном атоме кислорода, в ацетат-ионе он делокализуется по двум атомам кислорода, а в метансульфонат-ионе – по трем атомам.

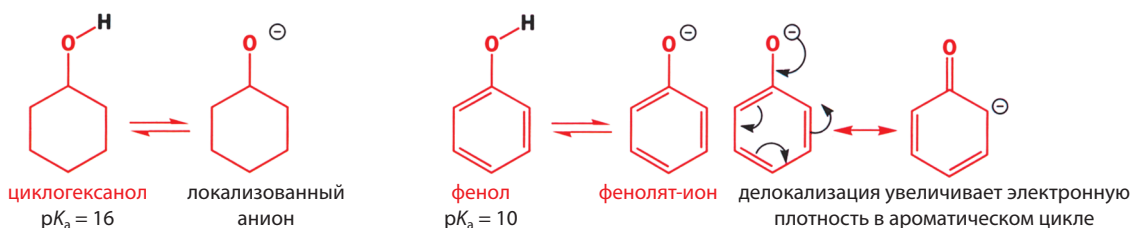


Делокализация отрицательного заряда по всем атомам кислорода была доказана с использованием метода газовой электронографии: если хлорная кислота имеет два типа связей  $Cl-O$  (одна длиной 163,5 пм и три других длиной 140,8 пм), то в перхлорат-ионе длины всех связей  $Cl-O$  равны 144 пм, а все валентные углы одинаковы 109,5°.

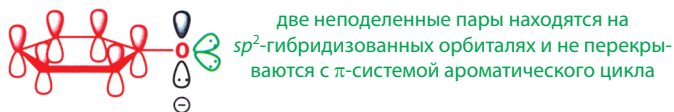
Напоминаем, что стрелки, описывающие делокализацию заряда, на самом деле не показывают какого-либо движения электронов от одного атома к другому. Они используются лишь для того, чтобы наглядно показать, что заряд распределен по молекулярной орбитали и в основном сконцентрирован на атомах кислорода.



В молекуле фенола (PhOH) группа OH напрямую связана с бензольным кольцом. В этом случае при депротонировании отрицательный заряд также может быть делокализован, но не на других атомах кислорода, а по ароматическому циклу.



$p$ -орбиталь, несущая неподеленную пару электронов, перекрывается с  $\pi$ -системой ароматического цикла, в результате чего отрицательный заряд атома кислорода частично распределяется по бензольному кольцу.



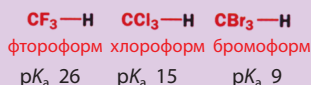
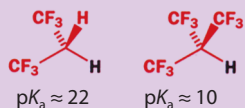
Результатом такой делокализации является стабилизация фенолят-иона по сравнению с сопряженным основанием циклогексанола, где подобная делокализация невозможна, что и отражается в значениях  $pK_a$  этих двух соединений: 10 для фенола, но 16 для циклогексанола.

### • Яснее прочувствуйте смысл значений $pK_a$ !

Обратите внимание, что значения  $pK_a$  приведенных ниже О–Н-кислот отличаются примерно на 5 единиц.

Кислота	$RSO_2OH$	$RCO_2H$	$ArOH$	$ROH$
Приблизительное значение $pK_a$	0	5	10	15

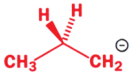
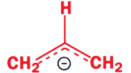
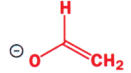


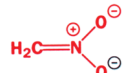
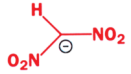
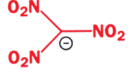
▶ Электроноакцепторные группы понижают значение  $pK_a$  С–Н-кислот



Делокализация заряда также может стабилизировать анионы, полученные при депротонировании С–Н-кислот. Так называют кислоты, в которых атом водорода отрывается от атома углерода, а не кислорода. Вследствие меньшей

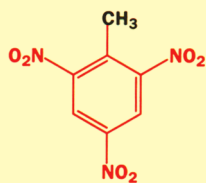
Изменение величин  $pK_a$  в ряду галоформов, однако, отличается от того порядка кислотности, который мы могли бы предположить на основании приведенных выше аргументов! Хлороформ проявляет значительно более кислые свойства, чем фтороформ, даже несмотря на большую электроотрицательность атома фтора. То же наблюдается при сравнении бромформа и хлороформа. Дело в том, что анион  $CF_3^-$  слегка дестабилизирован в результате обратной подачи электронов. Анионы, получающиеся из бромформа и хлороформа, напротив, дополнительно стабилизируются взаимодействием образующей заряд свободной пары электронов на атоме углерода с  $d$ -орбиталями галогена, которые отсутствуют у атома фтора. В результате анион основания, сопряженного бромформу, оказывается относительно стабильным. Вы вновь встретите этот анион при изучении реакций бромформа/иодоформа (см. гл. 21).

Таблица 8.2. Сопряженные основания и значения  $pK_a$  некоторых C–H-кислот

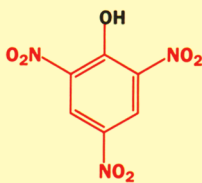
Кислота	Сопряженное основание	$pK_a$	Примечания
		~50	Заряд локализован на одном атоме углерода. Депротонирование протекает с трудом, поскольку атом углерода имеет низкую электроотрицательность
		~43	Заряд делокализован по $\pi$ -системе. Это лучше, но все еще не слишком хорошо
		13.5	Заряд делокализован по $\pi$ -системе, но в основном он будет находиться на электроотрицательном атоме кислорода. Эта ситуация намного лучше
		5	Заряд делокализован по $\pi$ -системе, но в основном находится на двух атомах кислорода. Еще лучше
		~48	Заряд локализован на одном атоме углерода. Снова очень неудачная ситуация
		10	Заряд делокализован, но в основном на атомах кислорода нитрогруппы
		4	Заряд может быть делокализован по двум нитрогруппам. Анион более стабилен.
		0	Заряд может быть делокализован по трем нитрогруппам. Очень стабильный анион

### Пикриновая кислота – фенол с необычно высокой кислотностью

Эффекты электроакцепторных заместителей в ароматическом кольце более детально будут обсуждаться в гл. 22, а здесь лишь отметим, что электроакцепторные группы могут существенно понижать  $pK_a$  замещенных фенолов и карбоновых кислот. Это лучше всего проиллюстрировать на примере пикриновой кислоты. Пикриновая кислота – тривиальное название 2,4,6-тринитрофенола. Это название подчеркивает высокую кислотность данного соединения ( $pK_a = 0,7$ , в то время как для фенола  $pK_a = 10$ ). Пикриновая кислота применяется в производстве красителей, однако в настоящее время ее использование весьма ограничено, поскольку это соединение также является мощным взрывчатым веществом (сравните ее структуру со структурой ТНТ!).



тринитротолуол, ТНТ



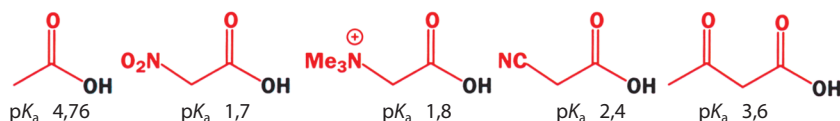
пикриновая кислота

электроотрицательности атома углерода эти кислоты, вообще говоря, слабее, чем О–Н-кислоты. Если в делокализации отрицательного заряда принимает участие более электроотрицательный атом, например атом кислорода или азота, то сопряженное основание стабилизируется, т. е. кислота становится более сильной.

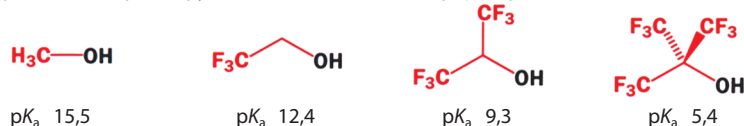
В табл. 8.2 приведены некоторые С–Н-кислоты, их значения  $pK_a$  и сопряженные основания. В каждом случае протон, отщепляющийся под действием основания, выделен черным цветом.

Для того чтобы отрицательный заряд аниона был распределен по молекуле, группа не обязательно должна вступать в сопряжение: любая электроноакцепторная группа будет стабилизировать сопряженное основание, а следовательно, увеличивать силу кислоты. Ниже приведены некоторые примеры этого эффекта как для кислот, так и для спиртов.

Электроноакцепторные группы понижают значение  $pK_a$  карбоновых кислот



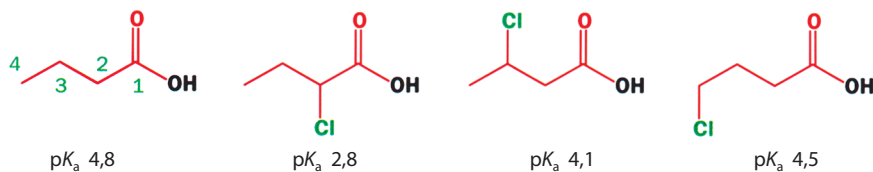
Электроноакцепторные группы понижают значение  $pK_a$  спиртов



- 
- Заметьте, насколько сильные электроноакцепторные свойства проявляет нитрогруппа – она понижает  $pK_a$  уксусной кислоты даже сильнее, чем катион аммония!
  - Обратите также внимание на то, что приведенный четвертым на этом рисунке спирт, содержащий три группы  $CF_3$ , проявляет почти столь же кислотные свойства, как уксусная кислота.

Присутствие в этих молекулах электроноакцепторных групп приводит к поляризации  $\sigma$ -связи в результате индуктивного эффекта (см. гл. 5). Вследствие этого электроны  $\sigma$ -связи в неравной степени распределены между атомом углерода и атомом более электроотрицательного элемента, такого как N, O или F, причем большая часть электронной плотности сдвинута к более электроотрицательному атому. Эта поляризация в большей или меньшей степени оказывает влияние на весь углеродный скелет. Три атома фтора в  $CF_3H$  уменьшают значение  $pK_a$  от 48 для молекулы метана до 26, а эффект девяти атомов фтора в молекуле  $(CF_3)_3CH$  еще больше: значение  $pK_a$  этого соединения равно 10.

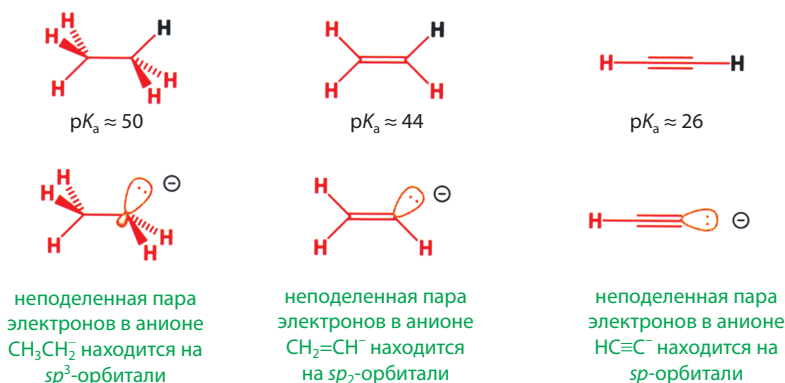
По мере удаления электроноакцепторной группы от места локализации отрицательного заряда индуктивные эффекты заметно ослабевают. Это наглядно демонстрируют приведенные здесь значения  $pK_a$  изомерных хлормасляных (хлорбутановых) кислот: кислота, содержащая атом хлора в положении 2, значительно сильнее, чем масляная кислота, в то время как введение атома хлора в положение 4 практически не влияет на кислотность.



### На $pK_a$ влияет также гибридизация

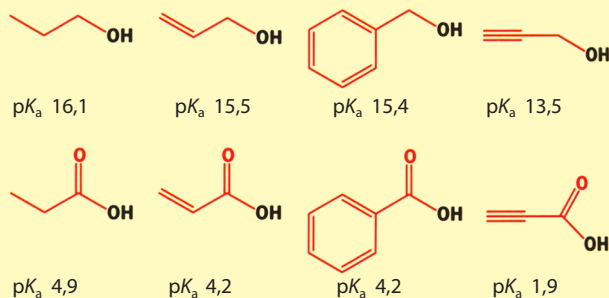
На значение  $pK_a$  влияет также гибридизация орбитали, с которой удаляется протон. Поскольку  $s$ -орбиталь расположена ближе к ядру атома, чем  $p$ -орбитали, то находящиеся на этой орбитали электроны должны иметь более низкую энергию. Следовательно, чем больший  $s$ -характер имеет соответствующая

орбиталь, тем прочнее на ней удерживаются электроны. Это означает, что электроны на  $sp$ -орбиталях (50 % вклада  $s$ -орбитали) имеют более низкую энергию, чем электроны на  $sp^2$ -орбиталях (33 % вклада  $s$ -орбитали), которые в свою очередь имеют более низкую энергию, чем электроны на  $sp^3$ -орбиталях (25 % вклада  $s$ -орбитали). Вследствие этого стабильность анионов, полученных из этана, этена и этина, возрастает именно в приведенном порядке, что отражается в значениях  $pK_a$  этих углеводородов. Цианид-ион ( $^-CN$ ), содержащий более электроотрицательный элемент, а также имеющий  $sp$ -гибридизацию аниона, оказывается еще более стабильным – значение  $pK_a$  HCN равно 10.



### Важна также гибридизация более удаленных атомов

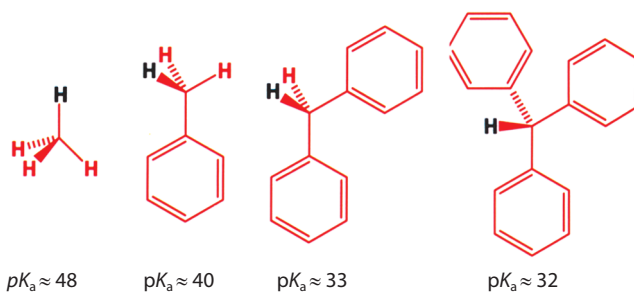
Чем больше  $s$ -характер орбитали, тем прочнее на ней удерживаются электроны. Это приводит к тому, что  $sp$ -гибридизованный атом углерода оказывается менее электронодонорным, чем  $sp^2$ -гибридизованный атом, который в свою очередь менее склонен отдавать электроны, чем  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода. Этот эффект наглядно отражается при сравнении значений  $pK_a$  приведенных ниже соединений.



### Сопряженные C–H-кислоты

Если отрицательный заряд сопряженного аниона может быть делокализован на атом кислорода, то анион становится более стабильным, а соответствующая кислота – более сильной. Даже в том случае, если в делокализации заряда принимают участие только атомы углерода, это может в достаточной степени стабилизировать анион. Именно поэтому некоторые углеводороды, содержащие несколько сопряженных двойных связей и/или ароматических фрагментов, характеризуются весьма низкими значениями  $pK_a$ . Сравните приведенные далее углеводороды.

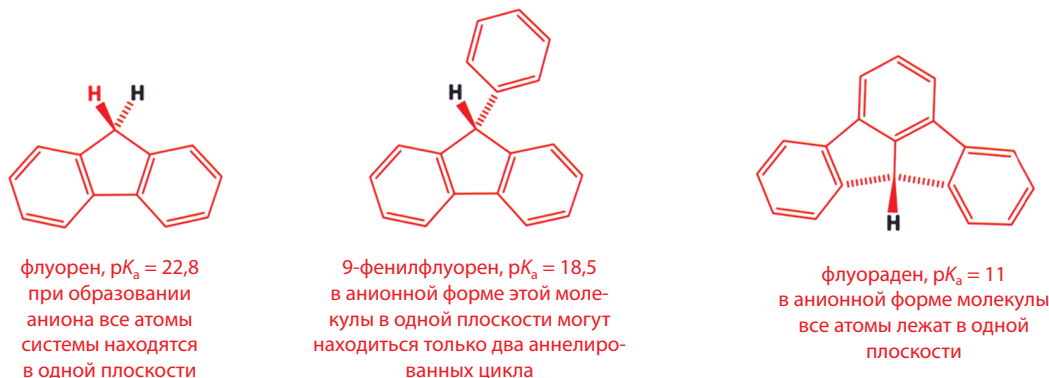




По мере увеличения числа фенильных групп значение  $pK_a$  углеводорода последовательно понижается. Именно этого следует ожидать, если считать, что заряд может быть делокализован по всем фенильным циклам. Обратите, однако, внимание на то, что введение каждой последующей группы оказывает все меньшее влияние на значение  $pK_a$ . Если первый цикл понижает значение  $pK_a$  на 8 единиц, то второй – на 7, а третий – лишь на 1 единицу. Для того чтобы обеспечить эффективную делокализацию заряда, система должна быть плоской (см. гл. 7). Три фенильные группы не могут находиться в одной плоскости вокруг центрального атома углерода вследствие отталкивания между *орто*-атомами водорода, которые в этом случае должны занимать одно и то же место в пространстве, поэтому соединение вынуждено существовать в конформации, имеющей вид пропеллера. В такой конформации каждая фенильная группа слегка наклонена по отношению к остальным.



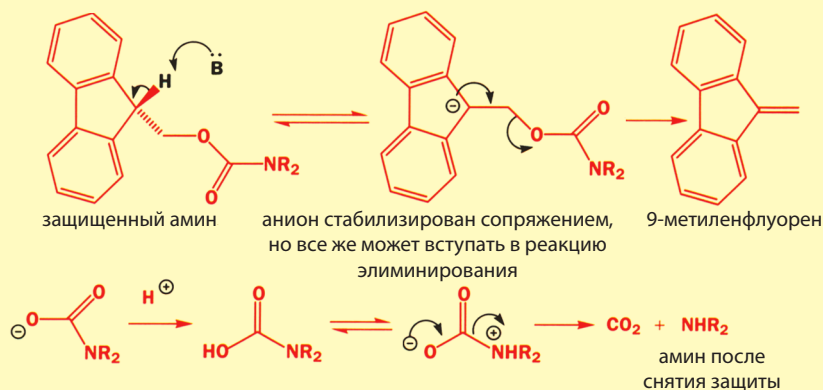
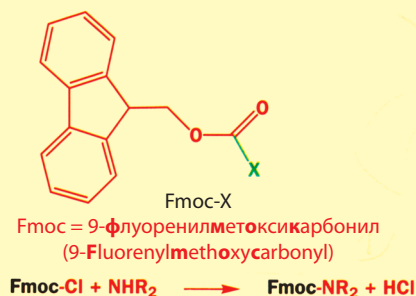
Даже несмотря на то, что полная делокализация невозможна, каждая последующая фенильная группа все же понижает значение  $pK_a$ , поскольку  $sp^2$ -гибридизованные атомы углерода циклов проявляют электроноакцепторные свойства. Если система все же может принять плоскую конформацию, как в случае приведенных ниже соединений, то значения  $pK_a$  существенно понижаются.



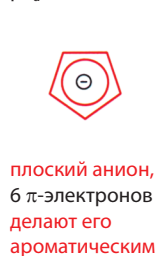
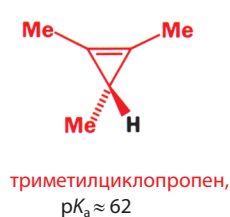
## Защитная группа Fmoc

Иногда в органической химии требуется провести реакцию с участием только какой-то одной функциональной группы. Если при этом остальные функциональные группы молекулы также могут взаимодействовать с используемым реагентом (реагентами), то мы получим вовсе не те соединения, которые хотели бы. Если соединение содержит такую уязвимую группу, то перед проведением реакции ее следует «защитить», т. е. превратить в другую, менее реакционноспособную, причем так, чтобы исходную группу, когда нам это потребуется, можно было бы легко регенерировать. Одной из таких «защитных групп» является группа Fmoc (где X может быть, например, атомом хлора,  $X = Cl$ ), которая используется для защиты аминов и спиртов.

Эта защитная группа удаляется при обработке основанием. Расщепление основано на высокой кислотности протона в положении 9 флуоренового цикла. Удаление этого протона приводит к разрыву и других связей в молекуле, в результате чего освобождается исходный амин.



В гл. 7 мы показали, что некоторые соединения становятся ароматическими в результате потери или получения одного или нескольких электронов. В качестве примера одного из таких соединений приведем циклопентадиен, который становится ароматическим при депротонировании. Высокая стабильность аниона, обусловленная возникновением ароматичности, отражается в значениях  $pK_a$  соединений.



■ Это ни в коем случае не предел! Пять цианогрупп дополнительно стабилизируют цикlopentadiенильный анион, причем настолько эффективно, что значение  $pK_a$  этого соединения равно ~11, т. е. оно является значительно более сильной кислотой, чем цикlopentadiен ( $pK_a=15,5$ )\*.



\* И сравнимым по кислотности с сильными минеральными кислотами. – Прим. ред.

► Анионы также стабилизируются в результате их сольватации. Сольватация уменьшается по мере увеличения пространственных затруднений вокруг атома кислорода алкоксид-иона.\*\*

\*\*Поскольку они препятствуют эффективной сольватации анионного центра. – Прим. ред.

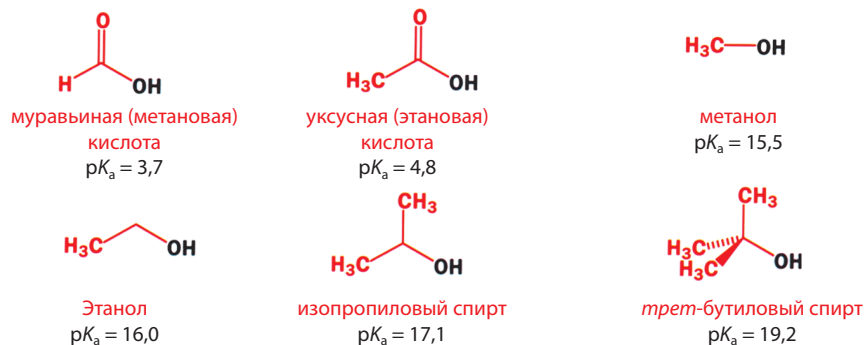
Сравним значения  $pK_a$  цикlopentadiена и циклогептатриена. Анион цикlopentadiена содержит 6  $\pi$ -электронов (поэтому он является изоэлектронным бензолу), а анион циклогептатриена – 8  $\pi$ -электронов. Вспомните, что говорилось на с. 248 о том, как наличие 4n  $\pi$ -электронов делает соединение антиароматическим. Анион циклогептатриена действительно содержит 4n  $\pi$ -электронов, но он не является антиароматическим, поскольку способен принять (и действительно принимает) неплоскую конформацию. Однако он, очевидно, не может также быть и ароматическим, поэтому для циклогептатриена значение  $pK_a$  равно 36, т. е. почти совпадает с величиной  $pK_a$  пропена. Напротив, в случае циклопропенильного аниона циклическая система не может быть неплоской, так как цикл содержит только три атома, которые и определяют плоскость. Такой анион, следовательно, не может не быть антиароматическим, что и отражается в чрезвычайно высоком значении  $pK_a$  производных циклопропена (~62). При потере протона могут становиться ароматическими и другие соединения. Выше мы обсуждали молекулу флуорена. Очевидно, что флуорен проявляет столь кислые свойства именно потому, что образующийся из него анион является ароматическим (14  $\pi$  электронов).

• Чем более стабилизировано сопряженное основание  $A^-$ , тем сильнее кислота АН. Условия стабилизации  $A^-$  следующие:

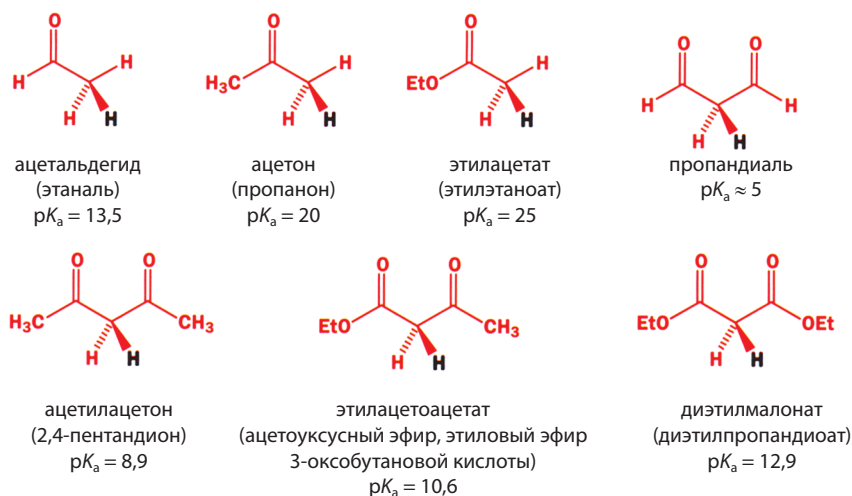
- локализация отрицательного заряда на атоме с высокой электроотрицательностью,
- делокализация отрицательного заряда на другие атомы углерода или, что еще лучше, на более электроотрицательные атомы,
- стабилизация отрицательного заряда на центральном атоме в результате поляризации  $\sigma$ -связей электроноакцепторными группами (индуктивный эффект),
- локализация отрицательного заряда на орбитали, имеющей значительный  $s$ -характер,
- возникновение ароматической системы.

### Электронодонорные группы уменьшают кислотность

Все заместители в соединениях, приведенных выше в качестве примеров, проявляют электроноакцепторные свойства и помогают стабилизировать отрицательный заряд в сопряженном основании, что делает соответствующую кислоту более сильной. Какой эффект должны в таком случае оказывать электронодонорные группы? Можно ожидать, что они будут дестабилизировать сопряженные основания, поскольку вместо того, чтобы помогать распределять отрицательный заряд по молекуле, они будут скорее дополнительно накапливать его. Стандартными электронодонорными группами в органической химии являются алкильные группы, проявляющие слабые донорные свойства (см. с. 566).



Эффект сопряжения стабилизирует также сложные эфиры, хотя и в меньшей степени, чем в случае амидов (см. с.231). При этом «этоксидный фрагмент» сложного эфира проявляет электронодонорные свойства. Именно эффектом сопряжения алкоксигруппы объясняются изменения в приведенных ниже значениях  $pK_a$ .



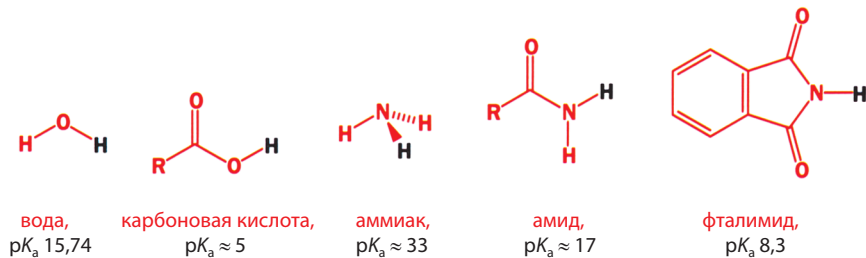
### N-Н-Кислоты

O-Н- и C-Н-кислоты представляют собой наиболее важные и часто встречающиеся типы кислот. В дальнейшем вы будете встречаться именно с ними. Поэтому необходимо хорошо понимать, от чего зависят величины  $pK_a$  этих соединений и почему то или иное вещество имеет именно такое значение  $pK_a$ . Но прежде чем начать обсуждение различных оснований и их свойств, стоит напомнить, что существуют еще и N-Н-кислоты (амины), которые сильно отличаются от O-Н-кислот. Для нас особенно важны свойства оснований, сопряженных аминам. Значение  $pK_a$  аммиака много больше, чем величина  $pK_a$  воды (примерно 33 по сравнению с 15,74). Это обусловлено тем, что атом кислорода является более электроотрицательным, чем атом азота, в результате чего он лучше стабилизирует отрицательный заряд. Аналогичная закономерность проявляется в значениях  $pK_a$  и для других производных азота, например для амидов. Если кислородный аналог амида (карбоновая кислота) имеет малое значение  $pK_a$ , то для депротонирования амида требуется сильное основание. В то же время присутствие в амиде карбонильной группы существенно понижает значение  $pK_a$  по сравнению  $pK_a$  амина (примерно 17 и ~30 соответственно). Поэтому неудивительно, что две

■ Калиевая соль 6-метил-1,2,3-оксатиазин-4-он-2,2-диоксида, известная под названием ацесульфам-К, используется как заменитель сахара (продается под торговой маркой Sunett). В этой молекуле отрицательный заряд делокализован между атомом азота, карбонильной группой и сульфогруппой.



карбонильные группы в молекуле имида еще более понижают значение  $pK_a$ , что хорошо видно на примере фталимида. Можно сказать, что амины не проявляют кислотных свойств, амиды являются слабокислотными соединениями (примерно такими же, как спирты), а имиды – весьма кислотными (примерно как фенолы).



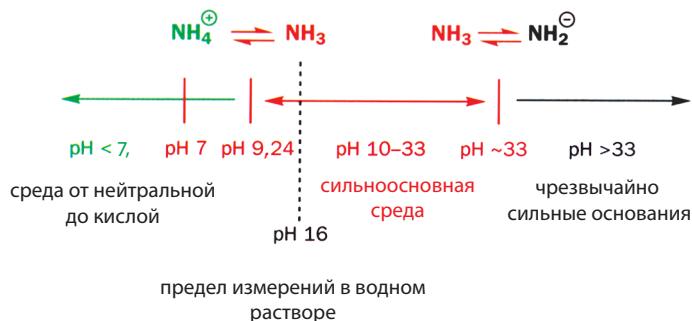
## Основность

**Основание** – это соединение, которое способно принимать протон, предоставляя для образования связи пару электронов. Мы уже имели дело с некоторыми основаниями, например, с аммиаком, водой, ацетат-ионом и метильным анионом. Теперь перед нами встает вопрос, как можно измерить силу основания? В какой степени основание притягивает протон? Например, если мы хотим знать, какое основание сильнее – формиат-анион или ацетиленид-анион, – следует сравнить значения  $pK_a$  сопряженных с ними кислот. Установлено, что значение  $pK_a$  муравьиной кислоты ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ) равно 3,7, а величина  $pK_a$  этина (ацетилена) –  $\sim 25$ . Это означает, что этин намного менее охотно расстается со своим протоном, т. е. что ацетиленид-ион является гораздо более сильным основанием, чем формиат-ион. Подобный анализ справедлив для всех анионов: надо просто сравнить значения  $pK_a$  сопряженных с ними нейтральных кислот. Но что можно сказать про основность аммиака? Выше указывалось, что значение  $pK_a$  аммиака равно 33, но это значение характеризует депротонирование нейтральной молекулы аммиака с образованием амид-иона ( $\text{NH}_2^-$ ).

Если мы хотим узнать *основность* аммиака, необходимо определить значение  $pK_a$  сопряженной с ним кислоты, катиона аммония ( $\text{NH}_4^+$ ), т. е. протонированного аммиака. Этот катион характеризуется величиной  $pK_a$  9,24. Следовательно, аммиак – более слабое основание, чем гидроксид-ион, так как значение  $pK_a$  воды (кислоты, сопряженной с гидроксид-ионом) равно 15,74 (см. с. 269). Зная все эти величины, можно определить, в каких формах должен существовать аммиак при разных значениях  $pH$ .

### Амиды

Не путайте два типа соединений, которые обозначаются одним и тем же словом «амид». Амидами называют и карбонильные производные аминов, и «ионные» основания, образуемые при депротонировании аминов. Из контекста должно быть ясно, о каком типе амидов в данном случае идет речь. В большинстве случаев химики (по крайней мере, химики-органики) имеют в виду карбонильные соединения.

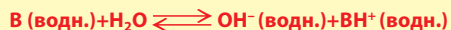


### Шкалы основности – $pK_B$ и $pK_{aH}$

Чтение приведенного здесь материала требует определенной математической подготовки. Если он покажется вам слишком непонятным, то можете пропустить его.

Часто удобнее напрямую использовать величины основности соединений. Поэтому в некоторых учебниках используется иная шкала, а именно  $pK_B$ . Она основана на определении того, какое количество гидроксид-ионов образуется при растворении в воде изучаемого основания (аналогично шкале  $pK_a$ , которая построена на измерении количества катионов гидроксония, образующихся при растворении сопряженной кислоты).

Шкала  $pK_B$  основана на измерении равновесия



$$K_B = \frac{[OH^-][BH^+]}{[B]}$$

Отсюда

$$pK_B = -\lg(K_B)$$

Для шкалы  $pK_a$

$$K_A = \frac{[H_3O^+][B]}{[BH^+]}$$



Отсюда

$$pK_A = -\lg(K_A)$$

Аналогично шкале кислотности  $pK_a$ , для которой чем ниже значение  $pK_a$ , тем сильнее кислота, в шкале основности  $pK_B$  чем ниже значение  $pK_B$  тем сильнее основание. Две шкалы взаимосвязаны: произведение констант равновесия просто равно ионному произведению воды.

$$K_B \cdot K_A = \frac{[OH^-][BH^+]}{[B]} \cdot \frac{[H_3O^+][B]}{[BH^+]} = [OH^-][H_3O^+] = K_w = 10^{-14}$$

т. е.

$$pK_a + pK_B = pK_w = 14$$

Существует отдельная шкала силы оснований, но нецелесообразно использовать две разные шкалы – одну для оснований ( $pK_B$ ), и родственную ей шкалу для кислот ( $pK_a$ ), – когда они столь близки между собой, поэтому далее мы будем использовать только шкалу  $pK_a$ .

Однако чтобы избежать недопонимания, которое может возникнуть в случае амфотерных соединений, например при обсуждении молекулы аммиака, значение  $pK_a$  которого равно 33, мы будем говорить:

- величина  $pK_a$  кислоты, сопряженной с аммиаком, равна 9,24 или, более коротко,
- значение  $pK_{aH}$  аммиака равно 9,24 (где  $pK_{aH}$  означает  $pK_a$  сопряженной кислоты).

### ► Яснее прочувствуйте смысл значений $pK_a$ !

Напомним, что  $pK_a$  также соответствует значению pH, при котором концентрации кислоты и сопряженного с ней основания (в данном случае это  $NH_3$  и  $NH_4^+$ ) равны. Вы знаете, что аммиак является слабым основанием и что его водный раствор имеет щелочные свойства. Поэтому неудивительно, что  $pK_a$  аммиака имеет значение больше 7. Точнее говоря, при pH 9,24 водный раствор аммиака содержит равные концентрации аммиака и ионов аммония.

### Какие факторы влияют на основность соединения?

Фактически это тот же самый вопрос, на который мы отвечали, говоря о силе кислот: чем более «стабильным» является основание, тем оно слабее. Чем более доступны электроны для взаимодействия с другими соединениями, тем сильнее основание. Следовательно, отрицательно заряженное основание должно более эффективно отщеплять протон, чем нейтральное основание; соединение, в котором отрицательный заряд делокализован, будет менее сильным основанием, чем соединение с более концентрированным, локализованным зарядом и т.д. Выше уже говорилось о том, что карбоновые кислоты – более сильные кислоты, чем простые спирты, поскольку отрицательный заряд, образующийся при потере протона, в карбоксилат-ионе делокализован между двумя атомами кислорода, а в алколят-ионе локализован только на одном атоме кислорода. Другими словами, алколят является



более сильным основанием, поскольку его электроны более доступны для протонирования. Мы уже рассматривали анионные основания, поэтому сейчас более детально обсудим основания, не имеющие заряда.



▶ Наиболее важный фактор, определяющий силу основания, – тип атома, на котором локализована неподеленная пара электронов (или отрицательный заряд). Чем больше электроотрицательность этого атома, тем прочнее он удерживает электроны, тем менее они доступны для реакции с протоном, и, следовательно, тем слабее основание.

▶  $pK_{aH}$   
Мы используем термин  $pK_{aH}$  для обозначения  $pK_a$  сопряженной кислоты.

Силу нейтральных оснований определяют два основных фактора: 1) доступность неподеленной пары электронов и 2) степень стабилизации образующегося положительного заряда за счет делокализации или в результате взаимодействия с растворителем. Доступность неподеленной пары электронов зависит от ее энергии – обычно это ВЗМО молекулы, поэтому чем выше энергия ВЗМО, тем более реакционноспособной является эта пара электронов, а следовательно, тем сильнее основание. Энергия неподеленной пары уменьшается, если она находится на очень электроотрицательном атоме или если она может быть каким-либо образом делокализована.

Такой анализ объясняет, почему аммиак в  $10^{10}$  раз более основан, чем вода: так как кислород является более электроотрицательным элементом, чем азот, его пара электронов имеет более низкую энергию. Иными словами, атом кислорода в молекуле воды в большей степени стремится удержать свои электроны, чем атом азота в молекуле аммиака, и, следовательно, он менее склонен предоставлять электроны для образования связи с протоном. Значение  $pK_{aH}$  аммиака (т. е.  $pK_a$  аммониевого иона) равно 9,24, в то время как величина  $pK_{aH}$  воды ( $pK_a$  иона гидроксония) равна –1,74. Азотистые основания – наиболее сильные из оснований, обычно встречающихся химикам-органикам, поэтому именно им мы будем уделять основное внимание в последующем обсуждении.

## Нейтральные азотистые основания

Аммиак – простейшее азотистое основание; он характеризуется значением  $pK_{aH}$  9,24. Любой заместитель, который увеличивает электронную плотность на атоме азота, будет, следовательно, увеличивать энергию неподеленной пары электронов, делая ее таким образом более доступной для протонирования и увеличивая основность амина (увеличение  $pK_{aH}$ ). Наоборот, любой заместитель, который оттягивает электронную плотность с атома азота, делает амин менее основным (уменьшает  $pK_{aH}$ ).

### Эффекты, увеличивающие электронную плотность на атоме азота

Электронную плотность на атоме азота можно увеличить либо введением электронодонорных групп, либо сопряжением азота с электронодонорными группами. Простейший пример электронодонорной группы – алкильная группа (с. 566). При последовательном замещении атомов водорода в аммиаке электронодонорными алкильными группами происходит увеличение основности амина. В табл. 8.3 приведены значения  $pK_{aH}$  различных моно-, ди- и тризамещенных аминов.

**Таблица 8.3.** Значения  $pK_{aH}$  первичных, вторичных и третичных аминов

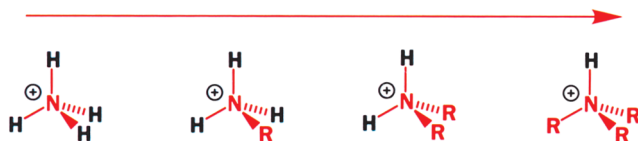
R	$pK_{aH} RNH_2$	$pK_{aH} R_2NH$	$pK_{aH} R_3N$
Me	10,6	10,8	9,8
Et	10,7	11,0	10,8
<i>n</i> -Pr	10,7	11,0	10,3
<i>n</i> -Bu	10,7	11,3	9,9

Анализ данных, приведенных в табл. 8.3, позволяет сделать следующие выводы:

- у всех аминов значения  $pK_{\text{aH}}$  больше, чем  $pK_{\text{aH}}$  аммиака (9,24);
- все первичные амины имеют приблизительно одинаковые значения  $pK_{\text{aH}}$  (порядка 10,7);
- все вторичные амины имеют несколько большие величины  $pK_{\text{aH}}$ ;
- у большинства третичных аминов значения  $pK_{\text{aH}}$  меньше, чем у первичных аминов.

Первый из этих выводов согласуется со сделанным ранее предположением, согласно которому замещение водорода электронодонорными алкильными группами должно увеличивать основность амина. В то же время необходимо отметить одну важную особенность, которая поначалу кажется странной: если замещение одного атома водорода в аммиаке увеличивает основность более чем в 10 раз (на одну единицу  $pK_{\text{aH}}$ ), то замещение второго атома оказывает меньшее влияние на основность, а значения  $pK_{\text{aH}}$  триалкиламинов на самом деле даже *меньше*, чем у моноалкиламинов. До сих пор мы рассматривали только один фактор, влияющий на основность, а именно доступность неподеленной пары электронов. Однако важными являются и другие факторы, например стабилизация положительного заряда, образующегося при протонировании основания. Каждая дополнительная алкильная группа помогает стабилизировать положительный заряд благодаря своим электронодонорным свойствам. Еще один важный стабилизирующий эффект – сольватация. Каждый атом водорода, соединенный с атомом азота, образует водородную связь с молекулами воды, являющейся растворителем. Это также стабилизирует положительный заряд: чем прочнее водородные связи, образующиеся между катионом и растворителем, тем больше стабилизация катиона. Следовательно, наблюдаемая величина основности обусловлена сразу несколькими эффектами, которые могут действовать в противоположных направлениях. Так, при последовательном замещении атомов водорода алкильными группами увеличиваются доступность неподеленной пары электронов и внутримолекулярная стабилизация образующегося положительного заряда. Напротив, стабилизация вследствие сольватации, основной составляющей которой является образование водородных связей, с увеличением числа алкильных групп уменьшается.

Увеличение стабилизации положительного заряда алкильными группами



Увеличение стабилизации положительного заряда в результате образования водородных связей с растворителем

### Кислотность в газовой фазе

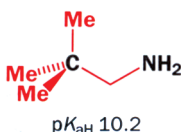
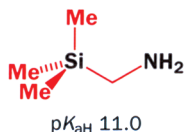
При рассмотрении значений  $pK_{\text{aH}}$  в газовой фазе стабилизацию за счет образования водородных связей можно исключить. В результате оказывается, что основность аминов увеличивается в ожидаемой последовательности, т. е. триалкиламин > диалкиламин > моноалкиламин.

Введение алкильных групп представляет собой простейший способ увеличения электронной плотности на атоме азота, но возможны и другие пути.

■ Вы помните, что  $(Me_4Si, TMC)$ , тетраметилсилан в спектре ЯМР  $^{13}C$  имеет сигнал при 0.0 м. д.? Причина этого в том, что кремний – более электроположительный элемент, чем углерод. В результате атомы углерода метильных групп TMC экранированы более сильно, и сигнал метильных групп проявляется при меньших значениях химического сдвига, чем для других насыщенных атомов углерода.

■ Сравните эти выводы с выводами о стабилизации сопряженного основания  $A^-$  на с. 278. В обоих случаях мы рассматриваем одни и те же факторы.

Так, силу оснований увеличивает сопряжение с электронодонорными группами (с. 287); электронная плотность увеличивается также при использовании таких элементов, как кремний. Кремний является более электроположительным, чем углерод, поэтому он как бы подталкивает дополнительную электронную плотность к атому углерода. В результате этой дополнительной подачи электронов



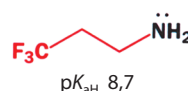
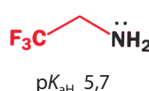
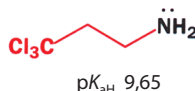
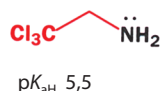
соединения кремния имеют более высокие значения  $pK_{aH}$ , чем их углеродные аналоги, так как в таких соединениях неподеленная пара электронов на атоме азота имеет более высокую энергию.

### • Эффекты, уменьшающие электронную плотность на атоме азота

Неподеленная пара на атоме азота будет *менее* доступна для протонирования, а амин – *менее* основным, если:

- атом азота соединен с электроноакцепторной группой;
- неподеленная пара электронов находится на  $sp$ - или  $sp^2$ -гибридизованной орбитали;
- неподеленная пара электронов находится в сопряжении с электроноакцепторной группой;
- неподеленная пара электронов является частью ароматической системы молекулы.

Ниже приведены значения  $pK_{aH}$  аминов, в которых атом азота соединен напрямую или через какой-нибудь мостик с электроноакцепторной группой. Эти величины можно сравнить с типичными значениями  $pK_{aH}$  простых первичных и вторичных аминов ( $\sim 11$ ).



Сильные электроноакцепторные группы  $CF_3$  и  $CCl_3$  оказывают большое влияние на основность, если они соединены с тем же атомом углерода, что и  $NH_2$ -группа, но когда их отделяет от аминогруппы хотя бы один дополнительный атом, эффект становится намного меньше. По мере увеличения расстояния между двумя группами индуктивный эффект быстро ослабевает.

### Важность гибридизации

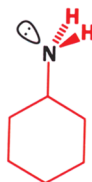
На с. 275 мы уже говорили о том, что чем больше  $s$ -характер гибридизованной орбитали, тем сильнее атом углерода (и любой другой атом) удерживает электроны, а следовательно, тем больше будут его электроноакцепторные свойства. Это прекрасно иллюстрируют величины  $pK_{aH}$ , приведенные в табл. 8.4.

**Таблица 8.4. Значения  $pK_{aH}$  ряда ненасыщенных первичных, вторичных и третичных аминов**

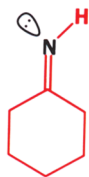
R	$RNH_2$	$R_2NH$	$R_3N$
$H_3C-CH_2-CH_2-$	10,7	11,0	10,3
$H_2C=CH-CH_2-$	9,5	9,3	8,3
$HC\equiv C-CH_2-$	8,2	6,1	3,1

- Поскольку сопряжение здесь невозможно, наблюдаемые изменения в кислотности вызваны исключительно индуктивными эффектами заместителей.
- Значение  $pK_{\text{aH}}$  для последнего соединения очень мало. Это соединение является менее сильным основанием, чем карбоксилат-ион.

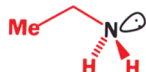
Если сама свободная пара электронов находится на  $sp$ -или  $sp^2$ -гибридизованной орбитали, то она более прочно удерживается ядром атома (орбиталь имеет более низкую энергию), а следовательно, протонируется при более жестких условиях. Это объясняет, почему неподеленная пара электронов нитрильной группы не проявляет основных свойств, а для того чтобы ее протонировать, требуется сильная кислота.



неподеленная пара электронов на  $sp^3$ -гибридизованной орбитали  
 $pK_{\text{aH}} = 10,7$



неподеленная пара электронов на  $sp^2$ -гибридизованной орбитали,  
 $pK_{\text{aH}} = 9,2$

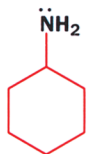


неподеленная пара электронов на  $sp^3$ -гибридизованной орбитали  
 $pK_{\text{aH}} = 10,8$

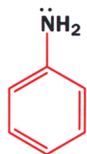


неподеленная пара электронов на  $sp$ -гибридизованной орбитали,  
 $pK_{\text{aH}} \approx -10$

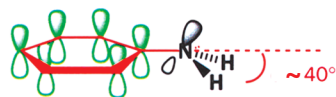
Низкое значение  $pK_{\text{aH}}$  анилина ( $\text{PhNH}_2$ ) (4,6) частично обусловлено тем, что атом азота соединен с  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода, а частично тем, что существует сопряжение между неподеленной парой электронов и бензольным кольцом. Для того чтобы это сопряжение было максимально эффективным, атом азота должен иметь  $sp^2$ -гибридизацию, а свободная пара электронов должна находиться на  $p$ -орбитали. Это означает, что оба атома водорода  $\text{NH}_2$ -группы должны находиться в плоскости бензольного кольца, однако было показано, что в данном случае такая ситуация не реализуется. Действительно, плоскость  $\text{NH}_2$ -группы наклонена к плоскости бензольного кольца под углом  $40^\circ$ . Тем не менее методом ЯМР, а также химическими реакциями, в которые вступает анилин, было доказано наличие частичного сопряжения между кольцом и неподеленной парой электронов на атоме азота. Отметим, что после протонирования анилина сопряжение между бензольным кольцом и положительно заряженным атомом азота уже невозможно, поскольку любой вид стабилизации, возникающей в результате взаимодействия свободной пары электронов непротонированного анилина с бензольным кольцом, исчезает в протонированной форме молекулы.



циклогексиламин  
 $pK_{\text{aH}} = 10,7$



анилин  
 $pK_{\text{aH}} = 4,6$



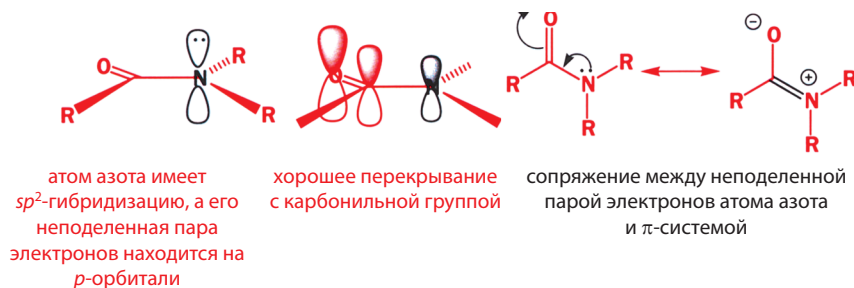
группа  $\text{NH}_2$  наклонена к плоскости бензольного кольца под углом  $\sim 40^\circ$

Конечно, электроноакцепторные группы в бензольном кольце также будут влиять на доступность неподеленной пары электронов. Например, величина  $pK_{\text{aH}}$   $p$ -нитроанилина равна только 1,1. Это объясняет, почему некоторые ароматические амины (например, нитроанилины и диброманилины) нельзя ацилировать по методу Люмье–Барбье (с. 266).

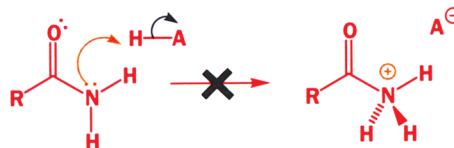
### Амиды – слабые основания, которые протонируются по атому кислорода

В отличие от ароматических аминов, амидная группа является совершенно плоской (с. 230), причем атом азота имеет  $sp^2$ -гибридизацию, а его

неподеленная пара электронов находится на  $p$ -орбитали, что позволяет достичь эффективного перекрывания с карбонильной группой.

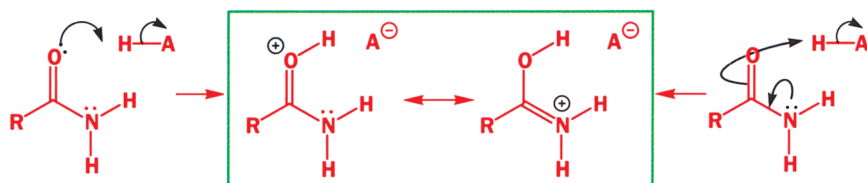


Эта делокализация «связывает» неподеленную пару электронов и делает ее основность существенно ниже: значения  $pK_{aH}$  амидов обычно находятся в интервале от 0 до  $-1$ . Более того, в результате делокализации амиды вообще не протонируются по атому азота.



протонирование по атому азота не наблюдается

Протонирование по атому азота приводит к появлению на атоме азота положительного заряда. Соседство положительного заряда с карбонильной группой, атом углерода которой является электронодефицитным, энергетически невыгодно. Поэтому протонирование идет по атому кислорода карбонильной группы. Мы можем нарисовать механизм этой реакции с использованием неподеленной пары электронов как атома кислорода, так и атома азота.

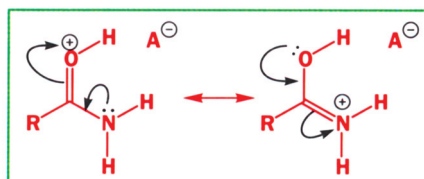


протонирование идет по атому кислорода

эти структуры отличаются только разными способами изображения одного и того же делокализованного катиона

стрелки подчеркивают вклад неподеленной пары электронов азота

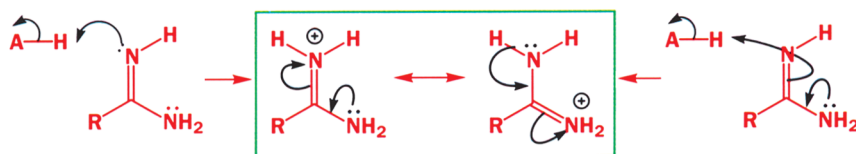
Кроме того, если бы амид протонировался по атому азота, то положительный заряд не мог бы вступить в сопряжение с неподеленной парой электронов атома кислорода, а оказался бы локализован на атоме азота. Напротив, когда амид протонируется по атому кислорода, заряд может делокализоваться на атом азота, что делает катион существенно стабильнее. Мы можем увидеть это, если нарисуем стрелки делокализации на приведенных ниже структурах.



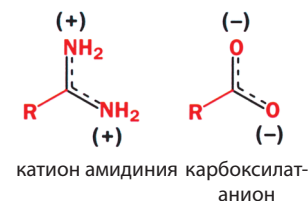
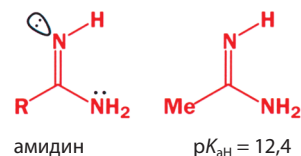
**Амидины – более сильные основания, чем амиды или амины**

Амидин – это азотный эквивалент амида; место карбонильной группы в нем занимает группа  $C=NH$ . Амидины проявляют значительно более сильные основные свойства, чем амиды: значения  $pK_{aH}$  амидинов больше, чем для амидов, приблизительно на 13 единиц, т. е. основность амидинов больше в  $10^{13}$  раз. Фактически они относятся к числу самых сильных незаряженных оснований.

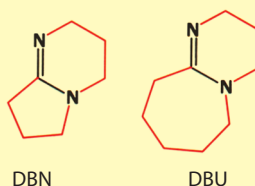
Амидины содержат два атома азота, каждый из которых может быть протонирован, причем один из них имеет  $sp^3$ -, а другой –  $sp^2$ -гибридизацию. Можно ожидать, что  $sp^3$ -гибридизованный атом азота будет более сильным основанием, но протонирование происходит по  $sp^2$ -гибридизованному азоту. Это обусловлено теми же причинами, что и протонирование по атому кислорода в амидах: только в том случае, когда протонируется  $sp^2$ -гибридизованный атом азота, положительный заряд может быть делокализован между двумя атомами азота. Иначе говоря, при протонировании  $sp^2$ -гибридизованного атома азота используются неподеленные пары электронов *обоих* атомов.



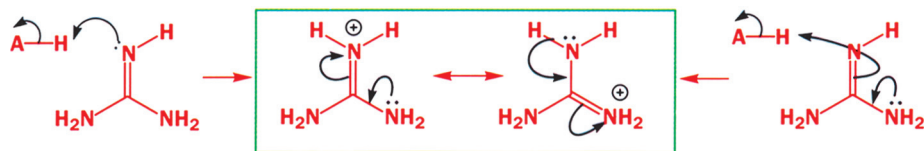
Электронная плотность на  $sp^2$ -гибридизованном атоме азота амидина увеличивается в результате сопряжения с  $sp^3$ -гибридизованным атомом азота. В делокализованном катионе амидиния длины связей  $C-N$  **равны**, а положительный заряд поровну распределен между обоими атомами азота. Этот катион является положительно заряженным аналогом карбоксилат-иона.

**Амидиновые основания**

В органическом синтезе часто используются два амидиновых основания: DBN (1,5-диазабисцикло[4.3.0]нон-5-ен) и DBU (1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен). Они легко синтезируются, более стабильны и менее летучи, чем более простые амидины.

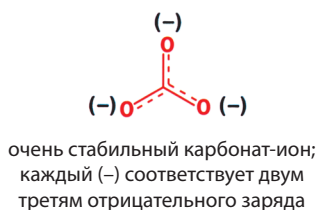
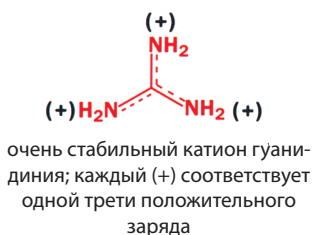
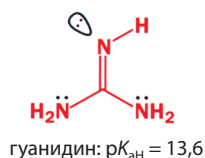
**Гуанидины – очень сильные основания**

Еще более сильное основание – гуанидин, значение  $pK_{aH}$  которого равно 13,6, т. е. гуанидин – почти столь же сильное основание, как NaOH. При протонировании положительный заряд может быть делокализован сразу по трем атомам азота, образуя очень стабильный катион. В этом катионе каждая из неподеленных пар электронов всех трех атомов азота передает свои электроны, стабилизируя положительный заряд. Как и ранее, это достигается, только если протонирование происходит по  $sp^2$ -гибридизованному атому.



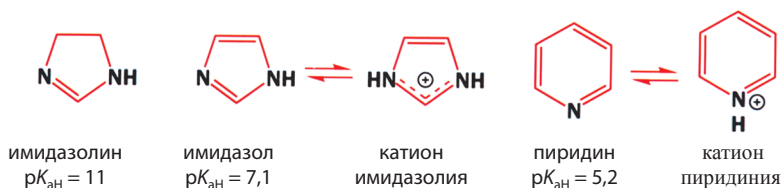
Получающийся ион гуанидиния во многом напоминает очень стабильный двухзарядный анион угольной кислоты. Длины всех трех связей  $C-N$  в ионе





гуанидиния одинаковы, а каждый атом азота несет примерно одинаковый (одну треть) частичный положительный заряд. В анионе угольной кислоты длины всех трех связей С–О равны между собой, а каждый атом кислорода характеризуется одним и тем же отрицательным зарядом, который (ведь мы имеем дело с двухзарядным анионом!) составляет приблизительно две трети отрицательного заряда.

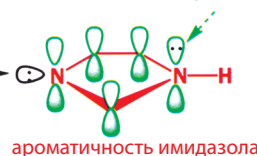
Имидазолин – пример простого циклического амидина, его значение  $pK_{aH}$  равно  $\sim 11$ , что согласуется с ожидаемым значением, основанным на величинах  $pK_{aH}$  других амидинов. В то же время имидазол – менее сильное основание ( $pK_{aH} = 7,1$ ), поскольку оба атома азота соединены с электроноакцепторным  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода. Однако имидазол, имеющий два атома азота, является более сильным основанием, чем пиридин ( $pK_{aH} = 5,2$ ), поскольку пиридин содержит только один атом азота, на котором должен локализоваться положительный заряд.



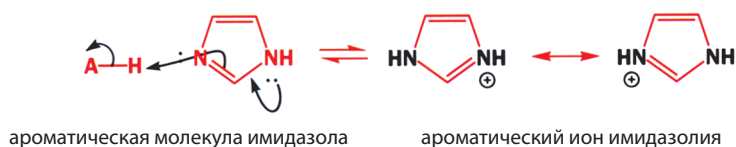
И имидазол, и пиридин – ароматические соединения. Это плоские циклические молекулы, система сопряженных связей которых содержит 6  $\pi$ -электронов (см. с. 250). Неподделенная пара электронов одного атома азота имидазола входит в состав ароматической системы, в то время как неподделенная пара электронов второго атома азота не является частью этой системы (гл. 43).

эта неподделенная пара электронов находится на  $p$ -орбиталях и вносит свои электроны в образование системы из 6  $\pi$ -электронов, делающей цикл ароматическим

эта неподделенная пара электронов находится на  $sp^2$ -орбиталях и не включена в ароматическую систему цикла; протонирование идет по этому месту

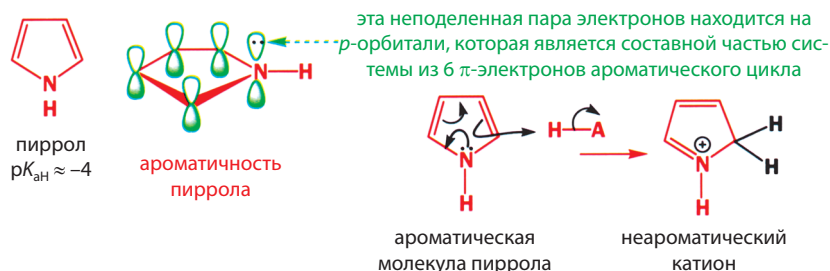


Протонирование идет по атому азота, содержащему неподделенную пару электронов на  $sp^2$ -орбиталях, поскольку в этом случае обе неподделенные пары электронов принимают участие в стабилизации катиона, а получающийся делокализованный катион остается ароматическим. Пиридин также протонируется по неподделенной паре электронов на  $sp^2$ -орбиталях (в этом случае только она одна и имеется в молекуле!), а пиридиниевый ион, очевидно, также сохраняет ароматичность, поскольку он все еще содержит три сопряженные  $\pi$ -связи в плоском цикле.



Пиррол отличается от этих двух молекул, поскольку в молекуле пиррола неподделенная пара электронов на единственном атоме азота необходима для образования ароматической системы из 6  $\pi$ -электронов, а следовательно, она делокализована по всему циклу. Протонирование, если оно вообще будет

происходить, идет по атому углерода, а не по азоту, так как в этом случае образующийся катион будет делокализованным. Но катион этот уже не будет ароматическим (появляется насыщенная группа  $\text{CH}_2$ , прерывающая сопряжение), поэтому пиррол не проявляет свойств основания в сколько-нибудь значительной степени ( $\text{p}K_{\text{aH}} \sim -4$ ).



## Нейтральные кислородсодержащие основания

Выше было показано, что вода является существенно более слабым основанием, чем аммиак, поскольку кислород – более электроотрицательный атом, который сильнее удерживает свои электроны (см. с. 282). В целом кислородсодержащие основания проявляют более слабые основные свойства, чем их азотные аналоги, поэтому далее мы не будем рассматривать их в качестве оснований. Но все же важно знать значения  $\text{p}K_{\text{aH}}$  кислородсодержащих соединений, поскольку на первой стадии многих реакций, катализируемых кислотами, происходит протонирование атома кислорода. В табл. 8.5 приведены значения  $\text{p}K_{\text{aH}}$  некоторых соединений кислорода.

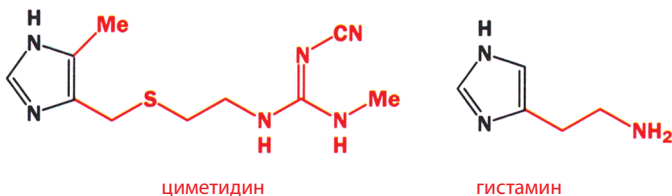
**Таблица 8.5. Значения  $\text{p}K_{\text{aH}}$  кислородсодержащих соединений**

Соединение	Общая формула сопряженного основания А	Приблизительное значение $\text{p}K_{\text{aH}}$ кислородсодержащего соединения ( $\text{p}K_{\text{a}}$ кислоты АН)	Сопряженная кислота АН кислородсодержащего соединения
Кетон		-7	
Карбоновая кислота		-7	
Сложный эфир		-5	
Спирт		-4	
Простой эфир		-4	
Вода		-1,74	
Амид		-0,5	

Те же самые электронодонорные и электроноакцепторные эффекты, которые обсуждались в случае азотсодержащих оснований, действуют и в случае кислородсодержащих соединений, но обычно эти эффекты выражены не столь сильно вследствие более высокой электроотрицательности атома кислорода. Фактически большинство кислородсодержащих соединений имеет значение  $pK_{aH}$  около  $-7$ . Единственное исключение составляют амиды, значения  $pK_{aH}$  которых равны примерно  $-0,5$ , что обусловлено стабилизацией образующегося катиона неподеленной парой электронов атома азота (см. с. 286). Все кислородсодержащие соединения – очень слабые основания, поэтому они протонируются только сильными кислотами.

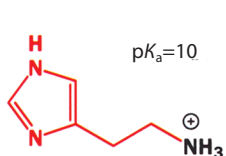
### Пример использования $pK_a$ – разработка лекарственного препарата циметидина

Разработка циметидина, препарата для лечения язвенной болезни желудка, может служить прекрасным примером того, как важна в химии роль  $pK_a$ . Язва желудка представляет собой локализованную эрозию слизистой оболочки в результате избыточной секреции кислоты в желудке. Одним из соединений, которые контролируют образование кислоты, является гистамин (гистамин также отвечает за симптомы различных видов аллергии и сенной лихорадки).

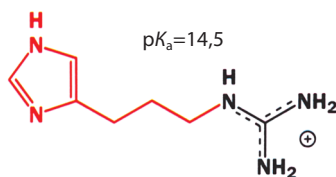


Действие гистамина основано на связывании с рецепторами на поверхности стенок желудка и стимулировании производства кислоты. Разработчики циметидина из компании **SmithKline Beecham** хотели создать такое лекарство, которое связывалось бы с рецепторами, но не активировало их, т. е. препятствовало бы связыванию гистамина, не стимулируя при этом секрецию кислоты. К сожалению, антигистаминные препараты, используемые для лечения сенной лихорадки, неэффективны для этой цели, поскольку за секрецию кислоты отвечает другой тип гистаминных рецепторов. Отметим, что как структура циметидина, так и структура гистамина содержат имидазольный цикл. Это не совпадение, так как именно структура гистамина послужила основой для разработки циметидина.

В организме большая часть молекул гистамина существует в виде соли, представляя собой протонированный первичный амин. Первоначально противоязвенные препараты моделировались исходя из именно этой формы гистамина. Вначале был синтезирован гуанидиновый аналог гистамина и изучено, будет ли это соединение антагонистом гистаминных рецепторов, т. е. будет ли он связываться с рецептором и препятствовать таким образом связыванию гистамина. Действительно, это производное связывается с рецептором, но, к несчастью, действует как *агонист*, а не как *антагонист*, т. е. стимулирует секрецию кислоты, а не блокирует ее. Поскольку  $pK_{aH}$  гуанидинового аналога даже больше, чем у гистамина (приблизительно 14,5 по сравнению с 10), он эффективно протонируется при физиологических значениях pH.



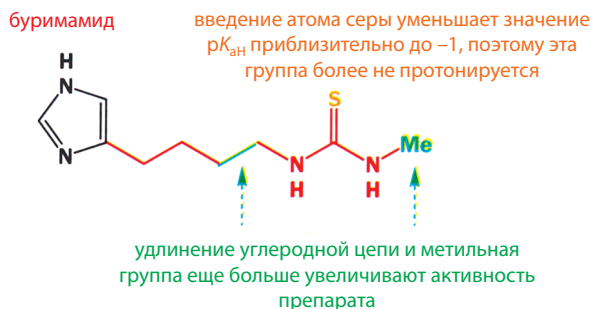
основная форма гистамина при физиологических значениях pH (7,4)



гуанидиновый аналог было найдено, что введение в цепь дополнительного атома углерода увеличивает эффективность лекарства

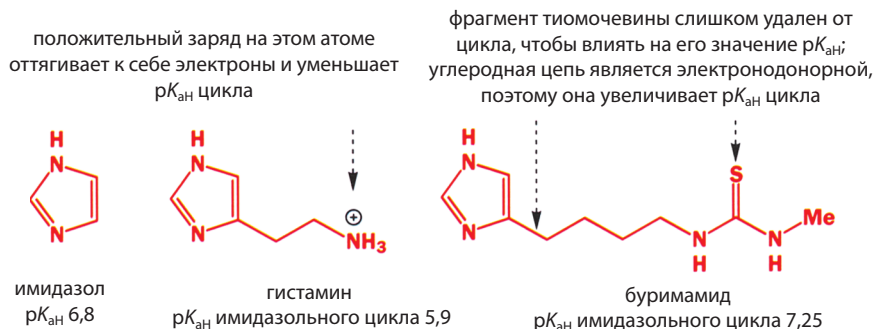
► В этом примере гистамин является **агонистом** рецептора, ответственного за секрецию желудочной кислоты. Он связывается с рецептором, расположенным на стенках желудка, и вызывает генерацию кислоты в желудке (в основном HCl). Действие **антагониста** заключается в связывании с тем же самым рецептором, но без стимулирования секреции кислоты. Это предотвращает связывание агониста и, как следствие, останавливает генерацию кислоты.

Ясно, что препарат необходимо было модифицировать таким образом, чтобы он не выступал агонистом H-рецепторов. Химики компании SmithKline Beecham пришли к выводу, что агонистом соединение делает наличие положительного заряда. Поэтому они стали подбирать столь же полярное соединение, которое было бы менее сильным основанием. В конце концов они решили эту проблему, синтезировав буримаид, в котором группа  $C=NH$  в гуанидиновом фрагменте была заменена на  $C=S$ . Таким образом, вместо гуанидина было получено производное тиомочевина, обладающее гораздо меньшей основностью. (Вы помните, что основность амидинов, обсуждавшихся на с. 287, выше по сравнению с основностью амидов? Тиомочевина подобна амиду в том, что атом серы оттягивает электроны от атома азота.) Другими менее заметными изменениями, внесенными в молекулу гистамина, были увеличение длины углеродной цепи и добавление метильной группы на фрагменте  $-C(=S)NH_2$ , что, как было экспериментально обнаружено, еще больше увеличивает эффективность препарата.



► К моменту создания этого лекарственного препарата компания носила название Smith, Kline and French (SKF), но после слияния с фирмой Beechams компания стала называться SmithKline Beecham или SKB. Подобные изменения названий фирм, возможно, происходят и сейчас, когда вы читаете эту книгу.

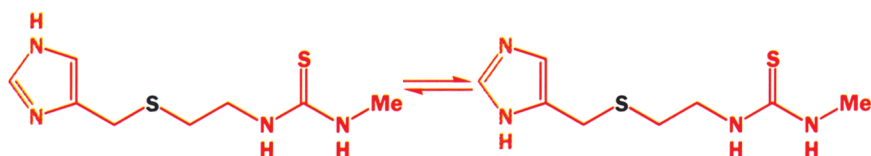
Вновь полученное соединение представляет собой весьма хороший антагонист, т. е. связывается с рецептором и блокирует связывание гистамина, но более важно, что оно совершенно не проявляет свойства агониста. Разработка этого соединения оказалась большим достижением в решении задачи получения противоязвенных препаратов. Это вещество получило собственное тривиальное название «буримаид», и даже проходило клинические испытания на людях. Буримаид оказался эффективным препаратом, но, к сожалению, его нельзя было использовать перорально. Потребовались дальнейшие поиски для решения этой



проблемы, причем основное внимание было сконцентрировано на оптимизации заместителей в имидазольном цикле.

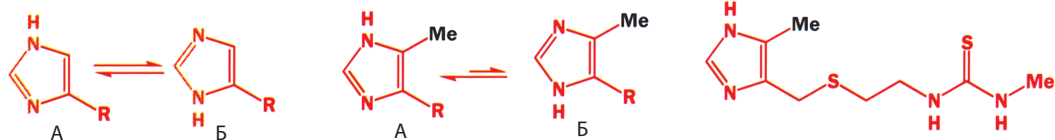
Значение  $pK_{aH}$  имидазольного цикла в буримамиде значительно выше, чем соответствующая величина в гистамине: более длинная алкильная группа в буримамиде, будучи донором электронов, повышает  $pK_{aH}$  цикла. В то же время в гистамине положительный заряд на протонированной аминогруппе оттягивает к себе электронную плотность и таким образом уменьшает величину  $pK_{aH}$ . Это означает, что доля протонированного имидазола (имидазольевого катиона) в буримамиде должна быть выше, чем в исходном соединении, а это может препятствовать эффективному связыванию с гистаминовым рецептором. Поэтому ученые стали искать возможность понизить  $pK_{aH}$  имидазольного цикла. Известно, что атом серы занимает примерно такое же пространство, как метиленовая группа  $-\text{CH}_2-$ , но является более электроноакцепторным. В результате был синтезирован «тиабуримаид».

■ Подробнее таутомерия будет обсуждаться в гл. 21 (т. 2).



таутомеры тиабуримаида:  $pK_{aH}$  имидазольного цикла 6,25

Оказалось, что один таутомер имидазольного цикла связывается лучше, чем другой (и много лучше, чем протонированная форма). Было найдено, что введение в цикл метильной группы увеличивает долю этого таутомера, а следовательно, улучшает связывание с гистаминным рецептором, несмотря на то, что  $pK_{aH}$  цикла увеличивается вследствие электронодонорного характера метильной группы.

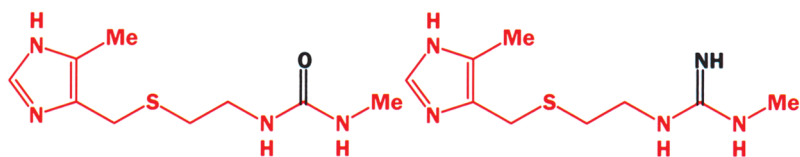


эти два таутомера находятся в быстром равновесии; нам нужен таутомер А

введение электронодонорной группы увеличивает долю таутомера А

метиамид:  $pK_{aH}$  имидазольного цикла 6,8

Новый препарат метиамид был в 10 раз эффективнее буримаида при проведении клинических испытаний на людях. Однако он проявлял нежелательный побочный эффект: у некоторых пациентов препарат вызывал уменьшение числа лейкоцитов, вследствие чего пациенты становились уязвимыми для инфекций. В конечном итоге выяснилось, что причина в тиомочевинном фрагменте. Атом серы в нем заменили атомом кислорода (т. е. получили обычную мочевины), а также атомом азота, синтезировав новый гуанидин.



мочевинный аналог метиамида

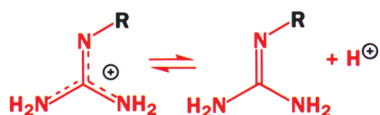
гуанидиновый аналог метиамида

Ни одно из этих соединений не обладало такой активностью, как метиамид. Но было сделано важное открытие: вновь полученный гуанидин, в отличие от исходного гуанидина, более не проявлял свойств агониста. Конечно, гуанидиновый аналог метиамида по-прежнему является сильным основанием и должен протонироваться, поэтому изначальная проблема – как уменьшить величину  $pK_{aH}$  гуанидина – остается нерешенной.

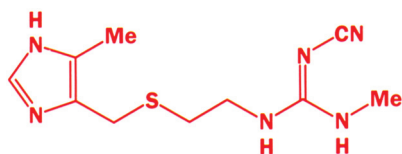
В данной главе мы рассматривали влияние электроноакцепторных групп на величину  $pK_{aH}$ . Так, было показано, что эти группы уменьшают  $pK_{aH}$ , т. е. делают основание менее сильным. Именно этот подход и был выбран для дальнейшей оптимизации препарата – введение электроноакцепторной группы в гуанидиновый фрагмент для понижения его  $pK_{aH}$ . В табл. 8.6 приведены значения  $pK_{aH}$  различных замещенных гуанидинов.

**Таблица 8.6. Значения  $pK_{aH}$  замещенных гуанидинов**

R	H	Ph	CH <sub>3</sub> CO	NH <sub>2</sub> CO	MeO	CN	NO <sub>2</sub>
$pK_{aH}$	14,5	10,8	8,33	7,9	7,5	-0,4	-0,9



Очевидно, что циано- и нитрозамещенные гуанидины вообще не должны протонироваться при физиологических значениях pH. Такие соединения были синтезированы, и они были столь же эффективны, как и метиамид, но практически не имели неприятных побочных эффектов. Из этих двух соединений производное цианогуанидина оказалось несколько более эффективным, поэтому было разработано его производство, а само соединение получило название «циметидин».



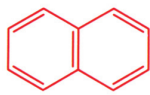
конечный результат исследований – циметидин

Разработка циметидина компанией Smith, Kline and French от начала проекта до выхода продукта на рынок заняла 13 лет. Но эти огромные усилия были потрачены не зря: тагамет (торговая марка, под которой продается лекарство циметидин) стал одним из наиболее продаваемых лекарств во всем мире (первым лекарством, преодолевшим рубеж продаж в 1 млрд долларов в год). Тысячам людей во всем мире, страдающим от язвы желудка, теперь не угрожают постоянные боли, операции и даже смерть. Разработка циметидина базировалась на рациональном подходе, основанном на физиологических и химических принципах, и была одним из тех достижений, за которые Джеймс Блэк получил в 1988 г. Нобелевскую премию по медицине и физиологии. Все это было бы невозможным без понимания факторов, определяющих величину  $pK_a$ .



## Задачи

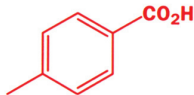
1. Как разделить смесь нафталина, пиридина и *n*-толуиловой кислоты? Все три соединения нерастворимы в воде.



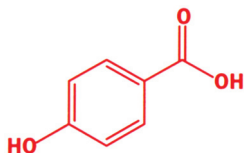
нафталин



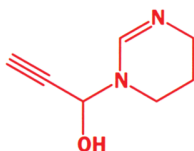
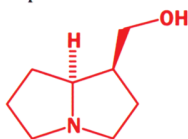
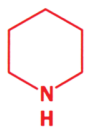
пиридин

*n*-толуиловая кислота

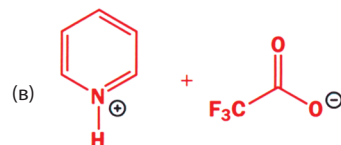
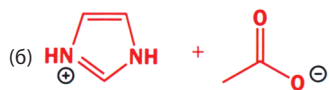
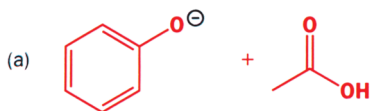
2. При отделении бензойной кислоты от толуола использовали раствор NaOH. Какая концентрация этого раствора потребуется для достижения pH выше, чем  $pK_a$  бензойной кислоты ( $pK_a = 4,2$ )? Какое количество раствора NaOH для этого потребуется?
3. Какие частицы будут присутствовать в растворе, полученном при растворении этой гидроксикислоты а) в воде при pH 7; б) в водном растворе щелочи при pH 12; в) в концентрированном растворе неорганической кислоты?



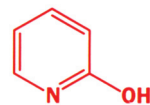
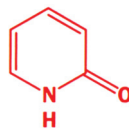
4. По какому атому будут проходить протонирование и депротонирование приведенных ниже соединений при обработке их соответственно подходящей кислотой или основанием? В каждом случае предположите, какая кислота или какое основание потребуется для осуществления реакций протонирования/депротонирования.



5. Какие частицы будут образовываться при взаимодействии данных реагентов? Используйте приведенные в главе значения  $pK_a$ ; не удивляйтесь, если в некоторых примерах вам придется сделать вывод об отсутствии изменений при взаимодействии каких-либо реагентов.



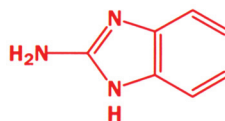
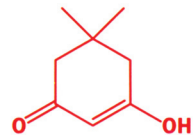
6. Какая взаимосвязь имеется между двумя приведенными ниже молекулами? Обсудите структуру аниона, образующегося при депротонировании каждой из них.



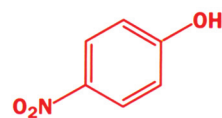
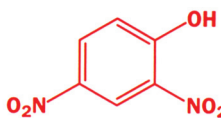
7. Какие частицы должны образовываться при обработке приведенного ниже соединения а) одним эквивалентом и б) двумя эквивалентами NaNH<sub>2</sub> в жидком аммиаке?

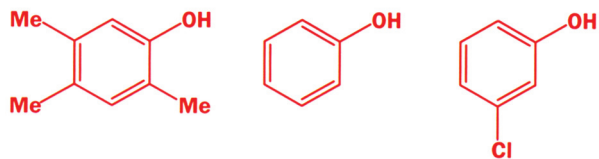


8. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C этих соединений записывали в D<sub>2</sub>O при условиях, указанных для каждого соединения. Зачем нужно указывать эти условия? Какие спектры вы ожидаете увидеть в каждом случае?

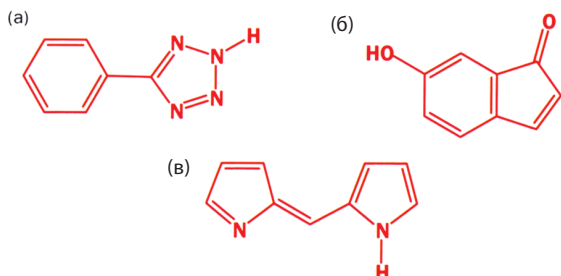
в DCl/D<sub>2</sub>Oв NaOD/D<sub>2</sub>O

9. Приведенные ниже фенолы характеризуются значениями  $pK_a$  4, 7, 9, 10 и 11. Соотнесите эти значения со структурами фенолов. Объясните ваш вывод.





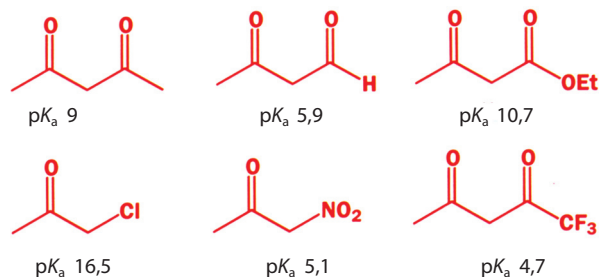
10. Обсудите стабилизацию анионов, образующихся при депротонировании молекул (а) и (б), и катиона, образующегося при протонировании молекулы (в). Рассмотрите делокализацию вообще и возможные эффекты ароматичности в частности.



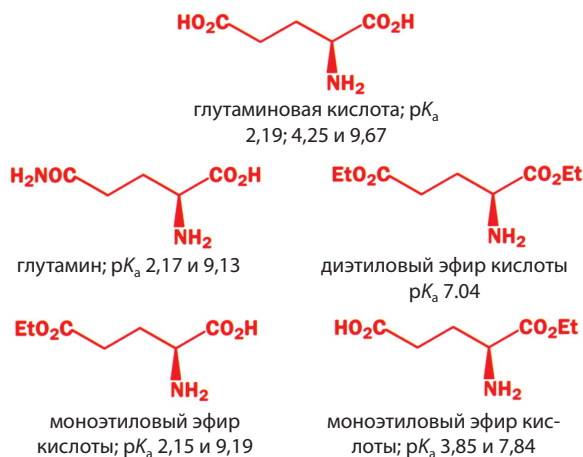
11. Значения  $pK_a$  аминокислоты цистеина равны 1,8, 8,3 и 10,8. Определите, какой функциональной группе цистеина соответствует каждое значение  $pK_a$ , и нарисуйте структуру молекулы в водном растворе при следующих значениях pH: 1, 5, 9 и 12.



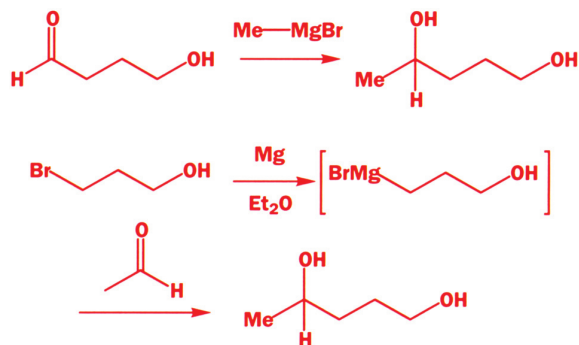
12. Объясните различия в значениях  $pK_a$  для приведенных ниже C-H-кислот.



13. Объясните значения  $pK_a$  для приведенных ниже производных встречающейся в природе аминокислоты – глутаминовой кислоты. Укажите, какой функциональной группе глутаминовой кислоты соответствует каждое значение  $pK_a$  и объясните, почему они так различаются в разных производных.



14. Ни один из приведенных ниже методов получения пентан-1,4-диола не является эффективным. Объясните, почему? Какие реакции протекают вместо этого?



## Возвращаясь к прочитанному

- Электроотрицательность и поляризация связей (гл. 4)
- Реактивы Гриньяра и литийорганические соединения атакуют карбонильную группу (гл. 6)
- Депротонирование связей С–Н очень сильными основаниями (гл. 8)

## Обсуждаемые проблемы

- Металлоорганические реагенты: нуклеофильные и часто сильноосновные
- Получение металлоорганических соединений из галогенидов
- Получение металлоорганических соединений в результате депротонирования С–Н-кислот
- Использование металлоорганических соединений для образования новых связей С–С при реакции с группами С=О

## Заглядывая вперед

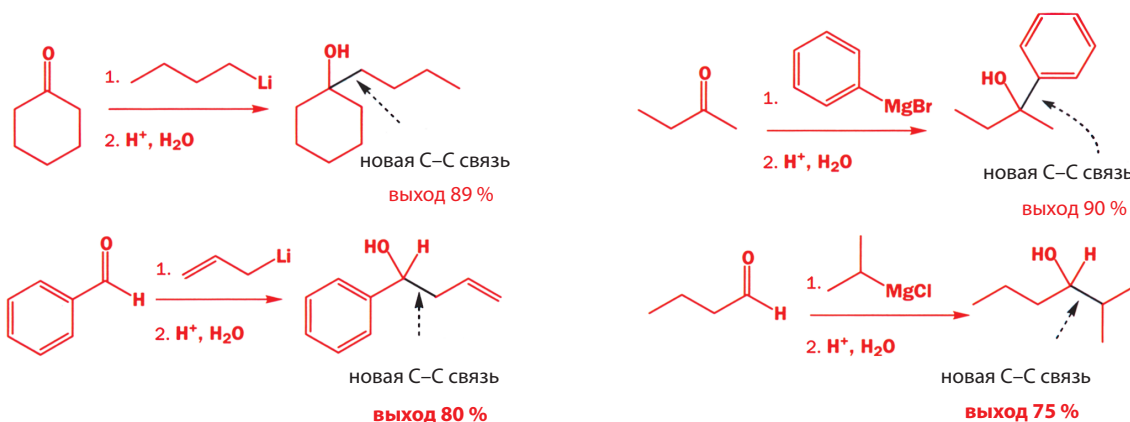
- Больше сведений о металлоорганических соединениях (гл. 10 и 48)
- Другие способы образования связей С–С в реакциях карбонильных соединений (гл. 26–29)
- Синтез металлоорганических соединений (гл. 25 и 30)

## Введение

Мы уже встречались с подобными реакциями в гл. 6. В данной главе мы уделим внимание природе металлоорганических реагентов и обсудим вопрос о том, какие молекулы можно получить с помощью этих реакций.

В гл. 2–8 мы обсудили основные химические концепции, большинство которых можно разделить на «структурные» (гл. 2–4 и 7) и «реакционные» (гл. 5, 6 и 8). Это краеугольные камни, на которых базируется вся органическая химия, ее, образно говоря, «скелет». Теперь приступим к наращиванию «мяса» на этом «скелете». В гл. 9–23 мы более подробно расскажем о наиболее важных классах органических реакций.

Одна из основных задач, стоящих перед химиками-органиками, – синтез молекул. Но получение органических молекул подразумевает создание новых связей С–С. В данной главе мы рассмотрим один из наиболее важных способов образования связей С–С: использование металлоорганических соединений, например литийорганических производных и реактивов Гриньяра, в реакциях с карбонильными соединениями. Некоторые примеры приведены ниже.



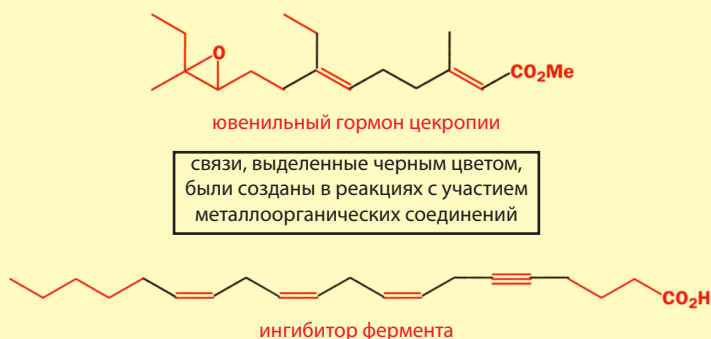
Металлоорганические реагенты вступают в реакции с электрофильной карбонильной группой, действуя как нуклеофилы. Поэтому прежде всего мы должны обсудить, почему металлоорганические реагенты проявляют нуклеофильные свойства? После этого мы поговорим о том, как получать металлоорганические реагенты, затем – о типах электрофилов, с которыми они реагируют, и, наконец, о том, молекулы каких типов можно синтезировать с помощью металлоорганических соединений.

## Металлоорганические соединения содержат связь металл–углерод

Полярность ковалентной связи между двумя разными атомами зависит от разности их электроотрицательностей: чем больше электроотрицательность атома, тем сильнее он притягивает к себе электроны, образующие связь. Чем больше *разность* в электроотрицательностях образующих связь атомов, тем больше различие в их способности притягивать к себе электроны связи и тем более поляризована эта связь. В предельном случае полной поляризации связи ковалентная связь перестает существовать, и возникают два противоположно заряженных иона, связанные электростатическим взаимодействием. В гл. 4 (с. 140) мы рассмотрели предельные случаи связывания в молекуле NaF.

### Насколько важны металлоорганические соединения для образования связей C–C?

Рассмотрим в качестве примера молекулу, называемую ювенильным гормоном. Это соединение препятствует половому созреванию некоторых видов насекомых и поэтому используется для борьбы с сельскохозяйственными вредителями. Из природных источников можно выделить очень небольшое количество этого соединения, но его можно синтезировать в лаборатории из простых исходных веществ. В данный момент для вас не важно, как именно это можно сделать, но следует отметить, что из 16 связей C–C в конечном продукте 7 были созданы посредством реакций с использованием металлоорганических соединений, большинство из которых обсуждается в данной главе. И это далеко не единственный пример. В гл. 7 вы встречали ингибитор фермента, имеющий структуру, близкую к структуре арахидоновой кислоты. В его синтезе использовалась последовательность реакций образования связей C–C с помощью металлоорганических соединений: 8 из 12 связей C–C в конечном продукте были созданы в реакциях с использованием металлоорганических реагентов.

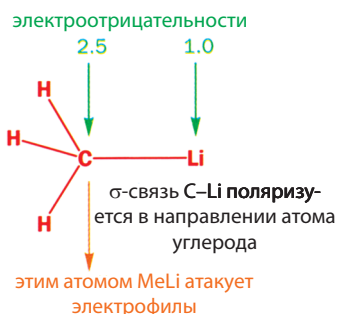
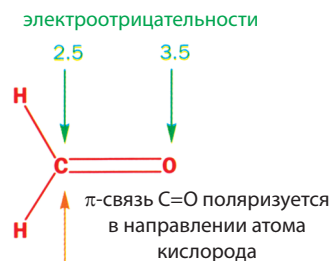


При обсуждении в гл. 6 электрофильной природы карбонильных соединений мы установили, что их реакционная способность является прямым следствием поляризации связи углерод – кислород в направлении более электроотрицательного атома кислорода, что делает атом углерода местом атаки нуклеофила. В литийорганических соединениях и реактивах Гриньяра ключевая связь поляризована в противоположном направлении – в *сторону* атома углерода, что делает этот атом нуклеофильным центром. Это справедливо для большинства металлоорганических соединений, поскольку, как вы можете увидеть из приведенной далее модифицированной версии периодической системы, все металлы

(например, Li, Mg, Na, K, Ca, Al) имеют более низкую электроотрицательность, чем электроотрицательность углерода.

### Значения электроотрицательностей по Полингу для некоторых элементов

										H 2,2											
Li 1,0	Be 1,6											B 2,0	C 2,5	N 3,0	O 3,5	F 4,0					
Na 0,9	Mg 1,3											Al 1,6	Si 1,9	P 2,2	S 2,6	Cl 3,2					
K 0,8	Ca 1,0										Cu 1,9	Zn 1,7			Se 2,6	Br 3,0					



Орбитальная диаграмма (рис. 9.1) (примеры их использования уже были приведены в гл. 4) представляет связь C-Li в метиллитии как комбинацию атомных орбиталей углерода и лития. Напоминаем, что чем больше электроотрицательность атома, тем ниже энергия его атомных орбиталей (с. 140). Образующаяся занятая σ-орбиталь ближе по энергии к  $sp^3$ -орбитали атома углерода, чем к 2s-орбитали атома лития, поэтому можно сказать, что  $sp^3$ -орбиталь атома углерода вносит больший вклад в σ-связь C-Li и что АО атома углерода входят с большим коэффициентом в МО связи C-Li. Следовательно, реакция с участием занятой σ-орбитали будет протекать по атому C, а не Li. То же справедливо при рассмотрении связи C-Mg в реактивах Гриньяра.

Поскольку  $sp^3$ -орбиталь атома углерода вносит больший вклад в σ-связь C-Li, такая σ-связь напоминает занятую  $sp^3$ -орбиталь атома углерода. Иначе говоря, она чем-то *похожа* на неподеленную пару электронов на атоме углерода. Это полезная идея, позволяющая представить метиллитий в его реакциях как ионное соединение  $\text{Me}^-\text{Li}^+$ . Поэтому иногда при описании механизмов с участием MeLi или MeMgCl их просто обозначают символом  $\text{Me}^-$ .

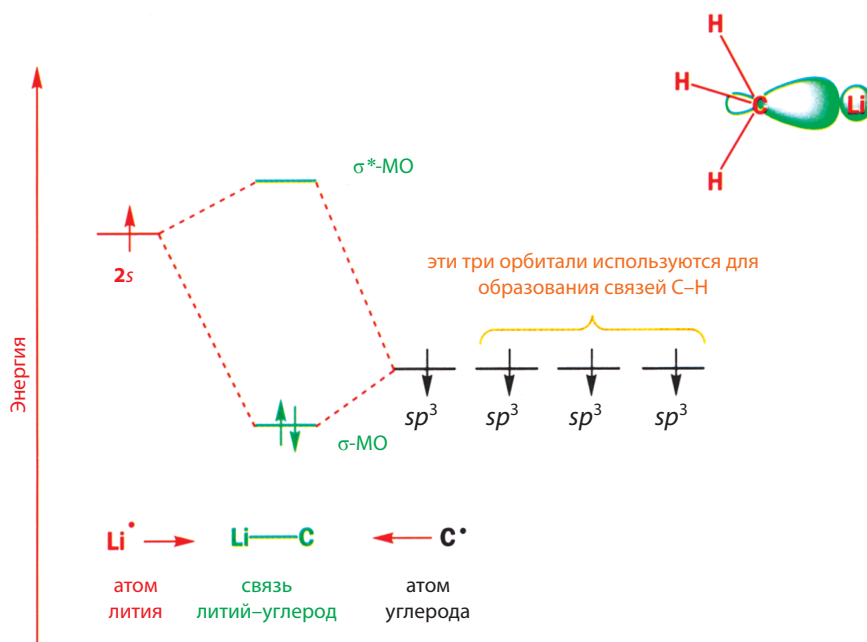
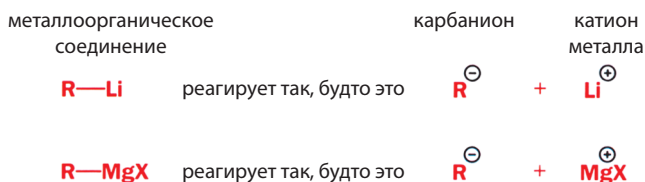


Рис. 9.1. Орбитальная диаграмма для связи C-Li в MeLi.



### Истинная структура литийорганических соединений и реактивов Гриньяра намного сложнее!

Несмотря на то, что эти металлоорганические реагенты чрезвычайно активно реагируют с водой и кислородом и работа с ними возможна только в инертной атмосфере аргона, некоторые из них были изучены методом рентгеноструктурного анализа в кристаллическом состоянии и методом ЯМР в растворе. Оказалось, что обычно они образуют сложные ассоциаты из двух, четырех, шести и более молекул, включающие также молекулы растворителя. В этом учебнике мы не будем подробно обсуждать их строение, поскольку представление металлоорганических соединений в виде простых мономерных структур всегда достаточно правильно отражает их реакционную способность.

В гл. 5 на с. 164 мы уже рассматривали цианид-ион – углеродный нуклеофил, который действительно содержит неподеленную пару электронов на атоме углерода. В цианид-ионе неподеленная пара электронов стабилизирована, поскольку она занимает низкоэнергетическую  $sp$ - (а не  $sp^3$ ) орбиталь и поскольку в этом ионе атом углерода связан тройной связью с электроотрицательным атомом азота.

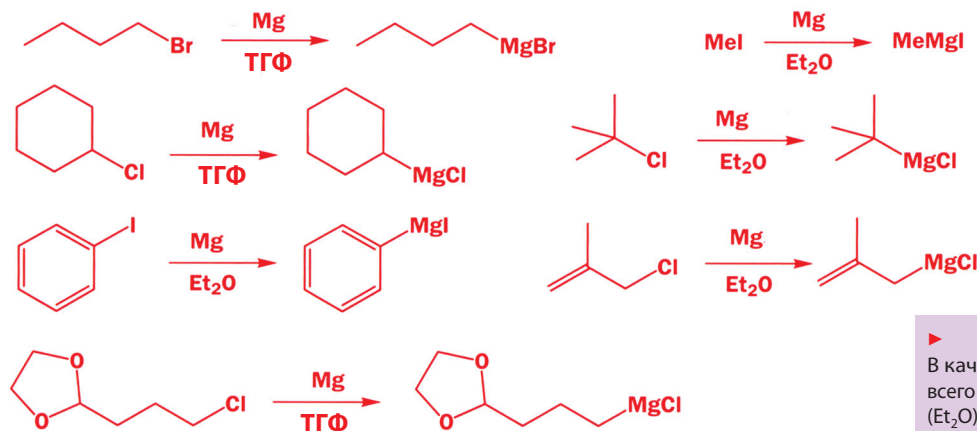
Соединения с атомами углерода, несущими отрицательный заряд, например  $Me^{\ominus}$ , называют **карб-анионами**.



## Получение металлоорганических соединений

### Как получить реактивы Гриньяра?

Реактивы Гриньяра получают реакцией магниевой стружки с алкилгалогенидами в эфирных растворителях; при этом образуется раствор алкил-магнийгалогенида. В этой реакции можно использовать как алкил-, так и арилгалогениды (иодиды, бромиды и хлориды). Исходные вещества не должны содержать функциональных групп, способных реагировать с реактивом Гриньяра после его образования. Ниже приведено несколько примеров.



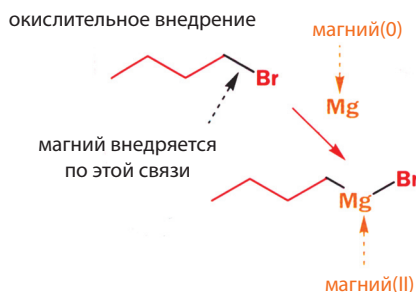
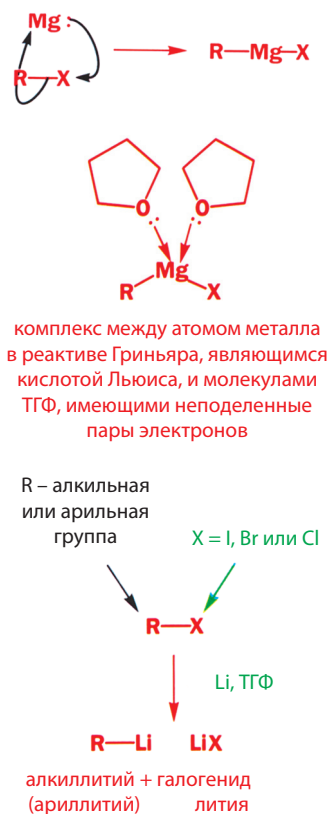
Нарисовать схему такой реакции достаточно легко, но каков ее механизм? Твердо можно утверждать, что он включает *внедрение* атома магния по связи углерод–галоген. При этом происходит изменение степени окисления магния от  $Mg(0)$  на  $Mg(II)$ . Поэтому такую реакцию называют окислительным внедрением или окислительным присоединением. Это общий тип реакций, в который вступают не только  $Mg$  и  $Li$ , что мы уже обсудили вкратце, но и многие другие металлы ( $Cu$ ,  $Zn$ ).

В качестве растворителей чаще всего используют диэтиловый эфир ( $Et_2O$ ) и ТГФ, но иногда применяют и другие, например диметоксизтан (ДМЭ) и диоксан.

обычно используемые эфирные растворители





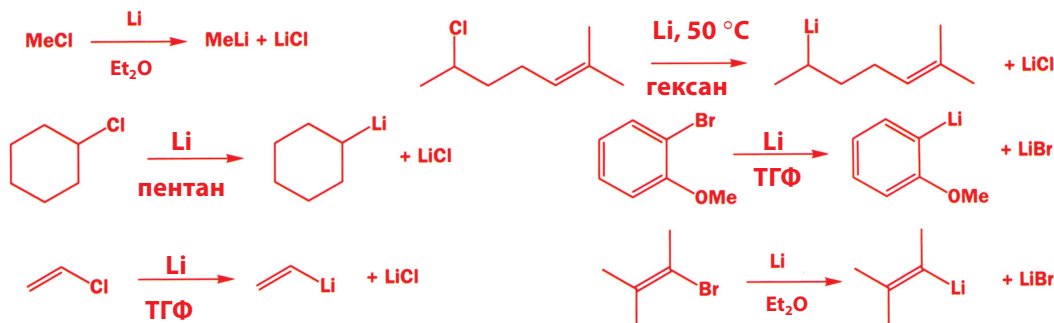


Механизм реакции до сих пор полностью не изучен. Его можно представить приведенной схемой, которая, по-видимому, не совсем точна. Твердо доказано только то, что реакция начинается с взаимодействия между металлом и атомом галогена в алкилгалогениде<sup>1)</sup>.

Эта реакция протекает не в растворе, а на поверхности металла, поэтому легкость получения реактива Гриньяра зависит от свойств поверхности, например от того, насколько измельчен металл. Обычно магний покрыт тонкой пленкой оксида, поэтому образование реактива Гриньяра требует «инициирования», которое обеспечивает металлу возможность вступить в контакт с алкилгалогенидом. Инициирование можно осуществить либо добавлением небольшого количества иода, 1,2-диодэтана или 1,2-дибромэтана, либо с помощью облучения ультразвуком, чтобы разрушить оксидную пленку. Эфирные растворители играют принципиально важную роль при получении реактивов Гриньяра по двум причинам. Во-первых, эфиры, в отличие, скажем, от спиртов или дихлорметана, не реагируют с реактивами Гриньяра. Во-вторых, что более важно, реактивы Гриньяра растворимы только в эфирах. В гл. 5 мы обсуждали, как триэтиламин образует комплекс с кислотой Льюиса  $\text{BF}_3$ . Эфир точно так же взаимодействует с ионами металла, например магния или лития. Ион металла является кислотой Льюиса, поскольку он имеет свободные орбитали ( $2p$  в случае  $\text{Li}$  и  $3p$  в случае  $\text{Mg}$ ), которые могут принимать неподеленную пару электронов молекулы эфира.

### Как получают литийорганические реагенты

Литийорганические соединения можно получить из алкилгалогенида и лития в результате той же реакции окислительного присоединения. В каждой такой реакции расходуется два эквивалента лития, поскольку в результате реакции также образуется один эквивалент галогенида лития. Как и при получении реактивов Гриньяра, этот метод применим для синтеза лишь некоторых типов литийорганических соединений.



<sup>1)</sup> Точнее говоря, первой стадией реакции является перенос электрона с металла на разрыхляющую  $\sigma^*$ -орбиталь связи углерод–галоген – Прим. ред.

**Некоторые реактивы Гриньяра и литийорганические реагенты имеются в продаже**

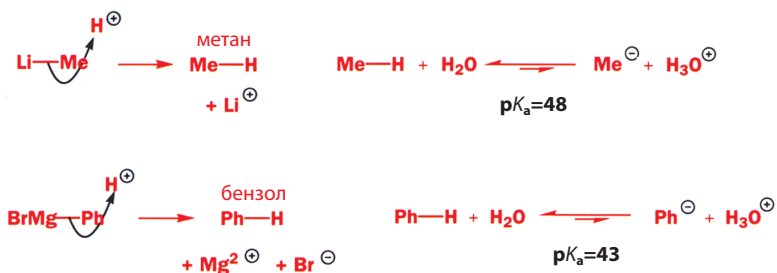
Большинство химиков, если только они не работают с очень большими количествами веществ, обычно сами не получают простейшие литийорганические соединения или реактивы Гриньяра, а покупают их в виде растворов, расфасованных в бутылки и производимых химическими компаниями. В таблице приведены наиболее важные доступные в готовом виде литийорганические реагенты и реактивы Гриньяра.

**Доступные в готовом виде металлоорганические соединения**

Метиллитий (MeLi)	Метилмагнийхлорид (бромид, иодид) (MeMgX)
<i>n</i> -Бутиллитий ( <i>n</i> -BuLi или просто BuLi)	Этилмагнийбромид (EtMgBr)
втор-Бутиллитий ( <i>втор</i> -BuLi или <i>s</i> -BuLi)	Бутилмагнийхлорид (BuMgCl)
трет-Бутиллитий ( <i>трет</i> -BuLi или <i>t</i> -BuLi)	Аллилмагнийхлорид и аллилмагнийбромид
Фениллитий (PhLi)	Фенилмагнийхлорид и фенилмагнийбромид (PhMgCl или PhMgBr)

**Металлоорганические соединения как основания**

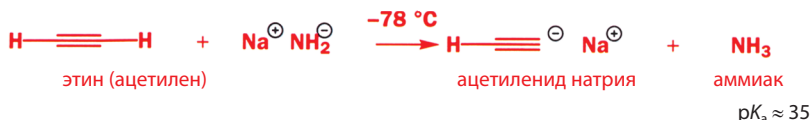
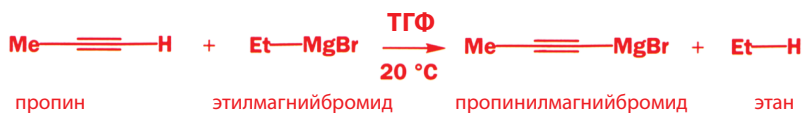
Металлоорганические соединения необходимо хранить в абсолютно безводных условиях. Даже под действием влаги воздуха они разлагаются, бурно реагируя с образованием соответствующих алканов. То же происходит при взаимодействии с любым другим соединением, способным выступать в качестве донора протона. Представим такую реакцию протонирования несколько иначе, а именно: поместим продукты реакции слева, а исходные соединения – справа, как мы это делали при обсуждении свойств карбанионов. Тогда становится очевидным, что это типичное кислотно-основное равновесие, обсуждавшееся в гл. 8. Металлоорганические соединения выступают в качестве оснований; они протонируются с образованием сопряженной кислоты (в данных случаях – метана или бензола).



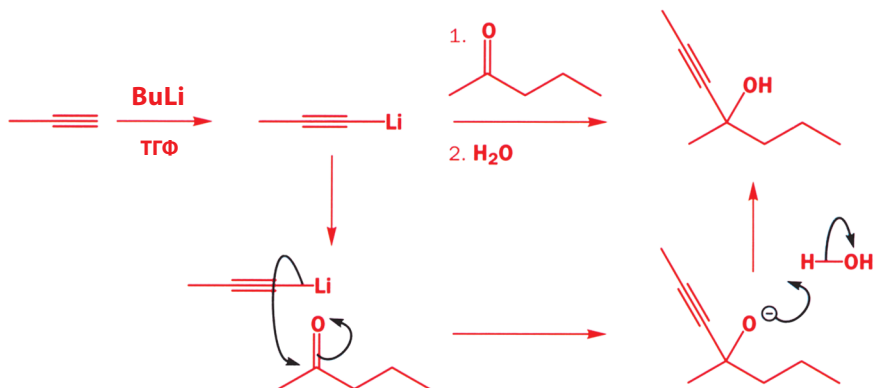
Эти два равновесия нацело сдвинуты влево: значения  $pK_a$  показывают, что метан и бензол – чрезвычайно слабые кислоты, а следовательно, метиллитий и фенилмагнийбромид должны быть чрезвычайно сильными основаниями. Одним из наиболее важных направлений использования литийорганических соединений, в частности бутиллития, является применение их в качестве оснований. Вследствие своей очень высокой основности они способны депротонировать практически любые субстраты. Таким путем получают многие *другие типы* литийорганических соединений.

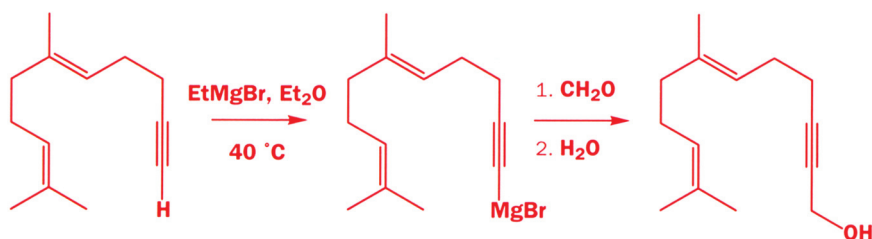
### Получение металлоорганических соединений депротонированием алкинов

В гл. 8 (с. 275) мы обсуждали, как гибридизация влияет на кислотность. Алкины, у которых связи C–H образуются с участием *sp*-орбитали, являются наиболее кислыми из углеводородов. Значения  $pK_a$  большинства алкинов близки к 25. Они могут депротонироваться более основными металлоорганическими соединениями, например бутиллитием или этилмагнийбромидом. Кислотность алкинов настолько высока, что они могут депротонироваться даже азотистыми основаниями. Поэтому действие амида натрия ( $\text{NaNH}_2$ ), получаемого реакцией натрия с жидким аммиаком, используется как другой общий способ депротонирования алкинов. Ниже показаны примеры таких реакций. Алкиниллитий и алкинилмагнийгалогенид правильнее рассматривать как ковалентно связанные металлоорганические соединения, а ацетиленид натрия – как ионную соль. Пропин и ацетилен представляют собой газы, поэтому при проведении этих реакций их пропускают через раствор основания.



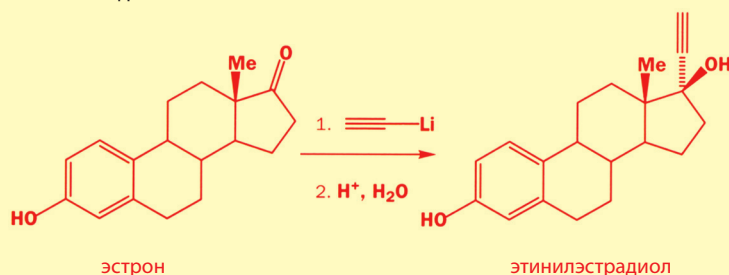
Приведенные далее примеры показывают, как металлоорганические производные алкинов реагируют с карбонильными соединениями. Первый пример (здесь мы напоминаем вам механизм этой реакции) представляет собой первую стадию важного синтеза антибиотика эритронолида А, а второй – финальную стадию синтеза широко распространенного природного соединения фарнезола.





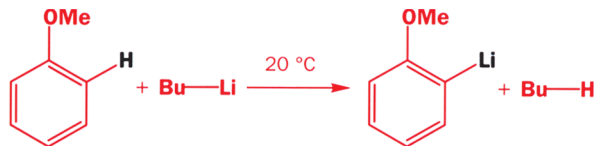
### Этинилэстрадиол

Действующим началом многих противозачаточных средств является этинилэстрадиол, ингибирующий овуляцию. Его синтезируют реакцией присоединения алкиниллития к эстрону, женскому половому гормону. В качестве контрацептивов, а также для лечения болезней гормональной системы используются и другие синтетические аналоги гормонов, содержащие этинильный фрагмент.



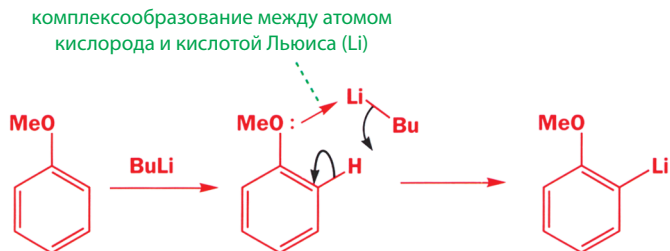
### Получение металлоорганических соединений депротонированием ароматических циклов: *орто*-литомирование

Рассмотрим приведенную ниже реакцию. Во многом она очень похожа на те, которые только что обсуждались. Бутиллитий депротонирует  $sp^2$ -гибридизованный атом углерода с образованием молекулы ариллития. Эта реакция протекает, потому что протоны, соединенные с  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода, хотя и менее кислые, чем протоны алкинов, являются более кислыми, чем протоны, соединенные с  $sp^3$ -гибридизованным атомом углерода.

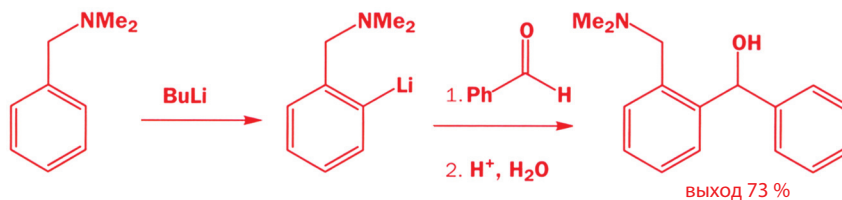


Но здесь важен еще один фактор, а именно наличие функциональной группы, содержащей атом кислорода (иногда азота) по соседству с удаляемым протоном. Эта функциональная группа «направляет» бутиллитий так, что он атакует именно соседний протон. Такой эффект обусловлен образованием комплекса между гетероатомом и катионом лития, который выступает как кислота Льюиса. Комплексы этого типа, как мы видели выше, образуют реактивы Гриньяра с эфирными растворителями, что и обуславливает их растворимость в эфирах. В результате будут удаляться только протоны, находящиеся в *орто*-положении по отношению к функциональной группе. Поэтому данная реакция называется *орто*-литомированием.

■ Определение терминов *орто*, *мета* и *пара* дано на с. 58.



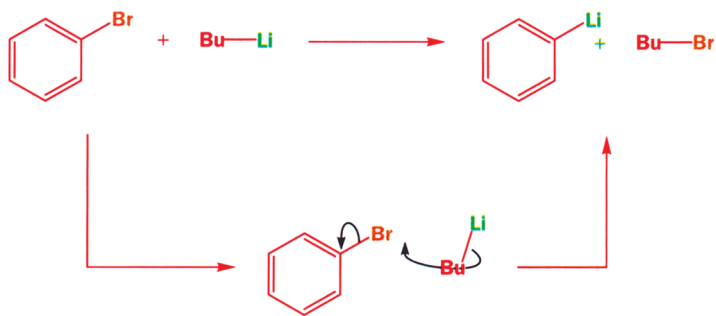
Приведенная ниже реакция демонстрирует применение литийорганического соединения, полученного в реакции *орто*-литоирования, для создания новой связи C–C; здесь атаку бутиллития направляет атом азота.



Большое достоинство реакции *орто*-литоирования состоит в том, что в нее можно вводить субстраты, не содержащие атома галогена. Но это не столь общая реакция, как процессы получения литийорганических соединений, о которых речь шла выше, поскольку существуют важные ограничения, касающиеся типа функциональных групп, которые могут присутствовать в ароматическом соединении.

### Обмен галоген – металл

Депротонирование – не единственный способ использования простых металлоорганических реагентов для получения других более полезных соединений. Литийорганические соединения могут также удалять атомы галогена из алкил- или арилгалогенидов. Такие процессы обычно называют **реакциями обмена галоген–металл**. Посмотрите на приведенный ниже пример, и вы сразу поймете, почему это происходит.

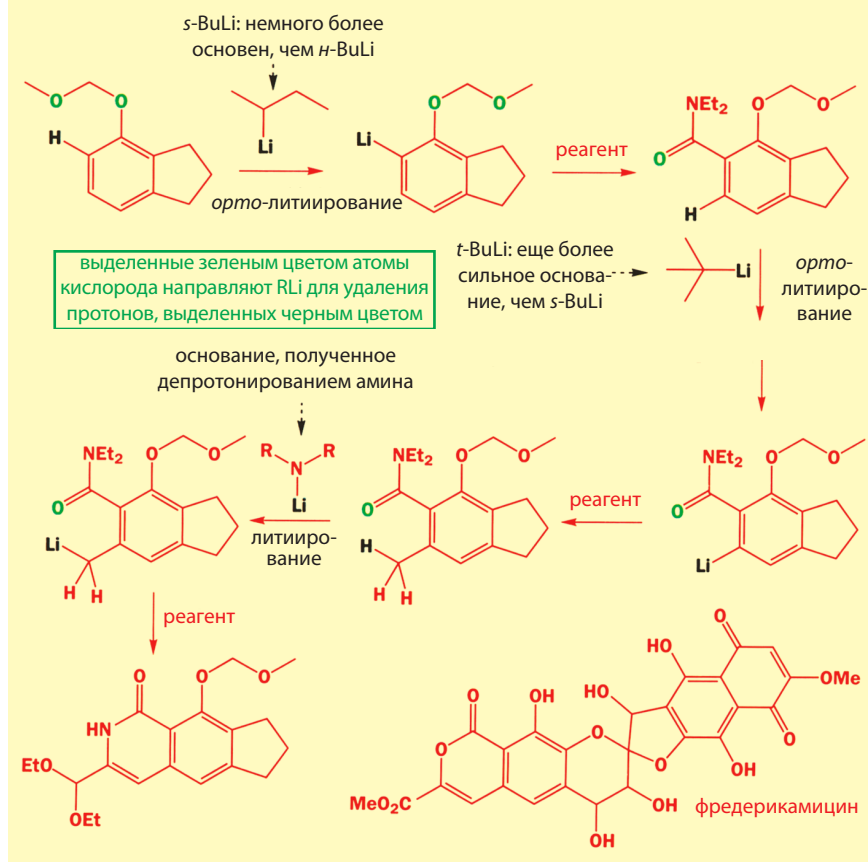


Атом брома и атом лития просто меняются местами. Как и для многих других процессов с участием металлоорганических соединений, механизм этого обмена

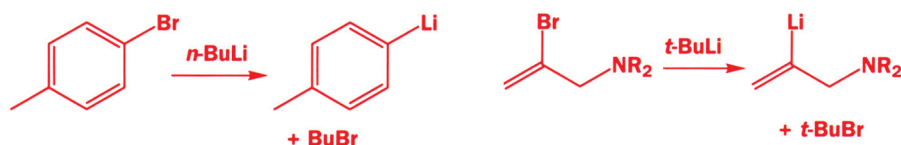
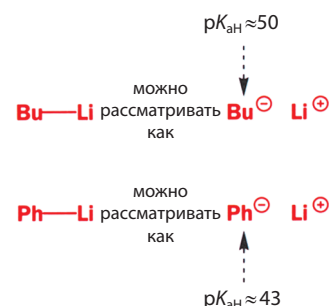
### Фредерикамицин

Фредерикамицин – любопытное ароматическое соединение, которое в 1981 г. было выделено экстракцией из живущих в почве бактерий *Streptomyces griseus*. Он эффективен как антибиотик и противоопухолевый препарат; ниже показана его структура. Впервые он был синтезирован в лаборатории в 1988 г. химиками из Бостона, которые начали его синтез с трех последовательных реакций литоирования, причем две из них – это процессы *орто*-литоирования, а третья слегка отличается от первых двух. Для нас не так важно, с какими

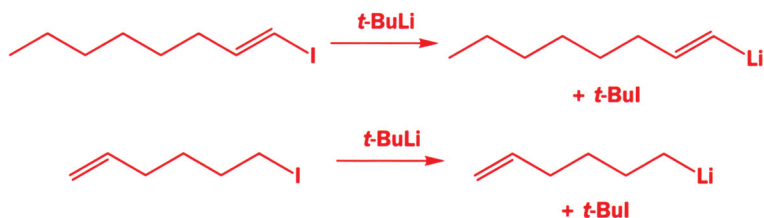
именно реагентами вступали дальше в реакции литийорганические соединения, но обратите внимание на сами процессы литиирования. В каждом из них атом кислорода (выделенный на схеме зеленым цветом) направляет атаку сильноосновного реагента на соседний протон (выделенный черным цветом). При этом ни в одной из приведенных стадий не используется *n*-BuLi, а применяются более сильные основания (см. табл. на с. 301) – *втор*-бутиллитий и *трет*-бутиллитий. На третьей стадии литиирования используется иной тип основания, получаемый депротонированием амина ( $pK_a \approx 35$ ). Удаляется именно выделенный протон. Он является наиболее кислым, поскольку находится в бензильном положении, т. е. по соседству с ароматическим циклом (см. с. 275).



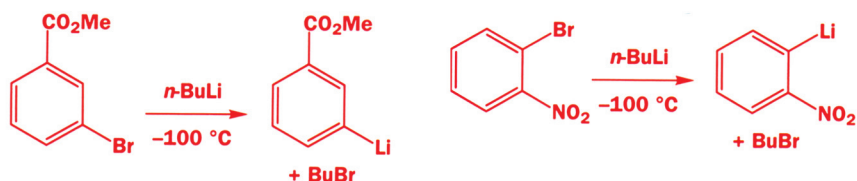
не ясен до конца, но его можно описать как нуклеофильную атаку бутиллития на атом брома. Почему же протекает эта реакция? Ключом для понимания снова являются значения  $pK_a$ . Реакция протекает, поскольку образующееся литийорганическое соединение (фениллитий, протонирование которого дает бензол с  $pK_a \approx 43$ ) – менее сильное основание (более стабильно), чем исходное литийорганическое соединение (BuLi, протонирование которого дает бутан,  $pK_a \approx 50$ ). Приведенные ниже реакции также могут служить примерами обмена галоген – металл; в каждом случае основность литийорганического соединения уменьшается.





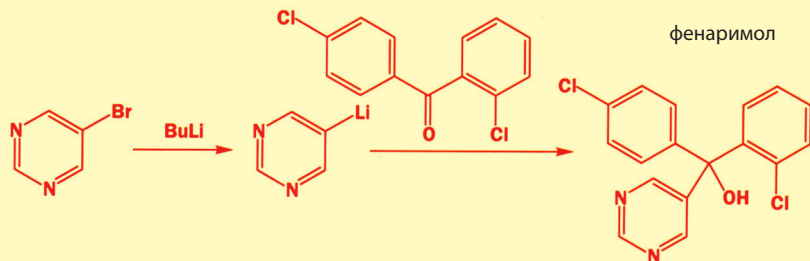


В этой реакции можно использовать иодиды, бромиды и хлориды, но с иодидами и бромидами реакция протекает быстрее. Фактически обмен галоген – металл протекает так быстро, что при очень низких температурах ( $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  или ниже) в этой реакции можно использовать даже соединения, содержащие функциональные группы, которые в иных условиях реагируют с литийорганическими соединениями, например сложные эфиры или нитропроизводные.



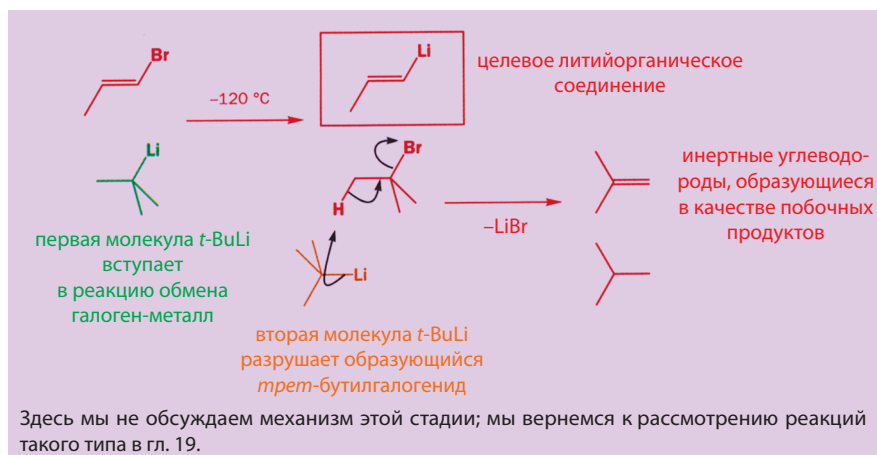
### Фенаримол

Фенаримол – фунгицид, который ингибирует биосинтез грибами важных для их жизни стероидных молекул. Его синтезируют реакцией диарилкетона с литийорганическим соединением, полученным в результате обмена галоген – металл.



### трет-Бутиллитий

Алкильные заместители – слабые доноры электронов. Это означает, что при введении алкильных групп отрицательный заряд на атоме углерода увеличивается. Следовательно, более замещенные литийорганические соединения будут менее стабильными. Эта нестабильность достигает максимума в случае *трет*-бутиллития, который представляет собой наиболее сильное основание из легко доступных литийорганических производных. Поэтому он так полезен для осуществления реакций обмена с галогенидами. (Он настолько нестабилен, что даже в растворе самопроизвольно возгорается при контакте с воздухом.) Главное достоинство *трет*-бутиллития – высокая селективность его реакций, о которой мы еще не упоминали. Основной недостаток реакций обмена галоген – металл заключается в том, что два возникающих в них продукта (литийорганическое соединение и алкилгалогенид) иногда вступают друг с другом в дальнейшие реакции замещения (см. гл. 17) или элиминирования (гл. 19). Этот недостаток можно преодолеть, используя два эквивалента *т*-BuLi: первый принимает участие в обмене галоген – металл, а второй разрушает *трет*-бутилбромид, образующийся в результате этого обмена, препятствуя возможному протеканию реакции между ним и полученным целевым литийорганическим соединением.



### Трансметаллирование

Литийорганические соединения можно превратить в другие типы металлоорганических реагентов **трансметаллированием** – процессом, который представляет собой просто обработку алкиллития солью менее электроположительного металла. Более электроположительный литий переходит в раствор в виде ионной соли, а менее электроположительный металл (в этих примерах магний и церий) связывается с алкильной группой.



В гл. 10 приведены некоторые примеры трансметаллирования с использованием солей меди.

Но зачем нужно трансметаллирование? Дело в том, что высокая реакционная способность (и в частности, основность) литийорганических соединений, которую мы только что восхваляли, иногда вызывает нежелательные побочные реакции. В гл. 8 вы видели, что протон, соседний с карбонильной группой, проявляет умеренную кислотность ( $pK_a \approx 20$ ), поэтому литийорганическое производное может реагировать с карбонильным соединением не только как нуклеофил, но и как основание. Напротив, основность церийорганических соединений намного ниже, и это может обеспечить более высокие выходы в реакции нуклеофильного присоединения по сравнению с выходами, получаемыми при использовании реагентов Гриньяра или литийорганических соединений.

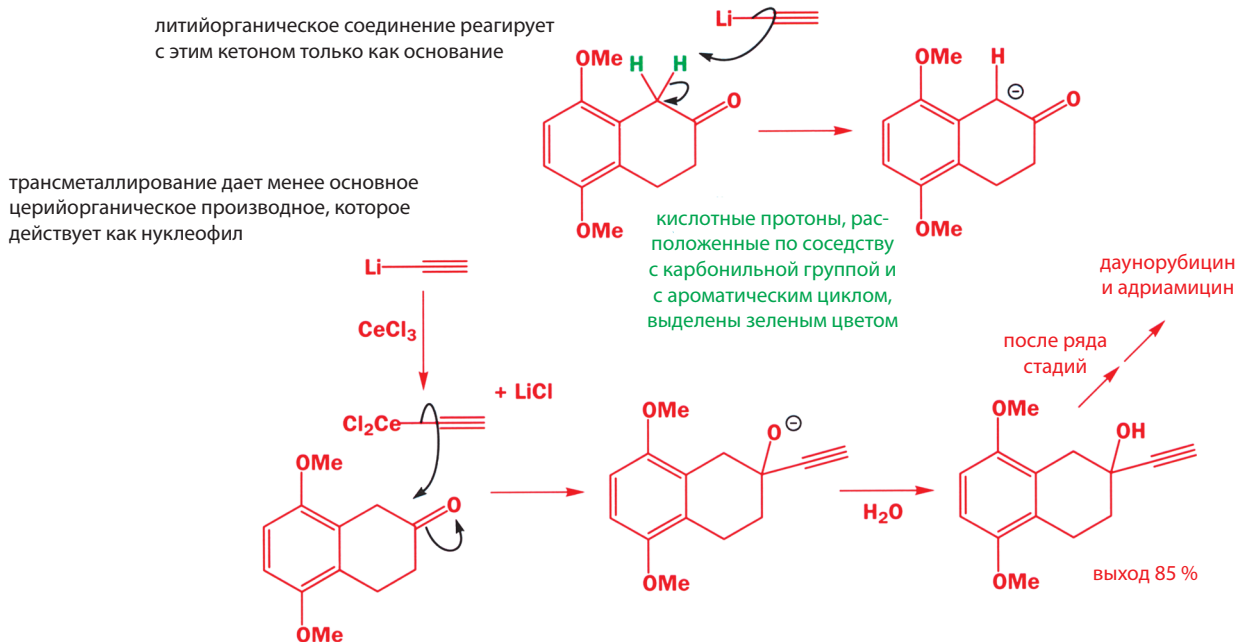
В гл. 8 на с. 271-272 было показано, что карбонильные группы и ароматические циклы повышают кислотность соседнего протона.

### Случаи, когда трансметаллирование необходимо для получения нового металлоорганического соединения, которое действует как основание, а не как нуклеофил!

Производные диалкилцинка – это стабильные, легкокипящие жидкости, которые можно получить реакцией трансметаллирования при действии бромидов цинка на реагенты Гриньяра. Их реакционная способность существенно ниже, чем реакционная способность литийорганических или магниорганических соединений, но они все же являются достаточно сильными основаниями и реагируют с водой с образованием гидроксида цинка и алканов. Производные диалкилцинка используются для защиты старых книг от постепенного разложения, вызываемого присутствием в бумаге небольшого количества кислоты. Летучие соединения  $\text{Alk}_2\text{Zn}$  проникают сквозь страницы и при контакте с водой образуются основные гидроксиды, которые нейтрализуют кислоты, останавливая таким образом порчу книг.



Кислотные протоны – основная причина трудностей, возникающих в ряде синтезов противораковых препаратов даунорубина и адриамицина. Эти синтезы начинаются с нуклеофильного присоединения к кетону, содержащему два особенно кислотных протона. Литий- и магнийорганические соединения не присоединяются к карбонильной группе, а отщепляют эти протоны. Чтобы избежать этого, японские химики использовали в синтезе церийорганические соединения. Они получили этинилцерийдихлорид ( $\text{HC}\equiv\text{CCeCl}_2$ ) депротонированием ацетилена с последующим трансметаллированием при действии трихлорида церия. Это соединение реагирует с кетоном, образуя целевой спирт с 85 %-ным выходом.



## Использование металлоорганических соединений для синтеза органических молекул

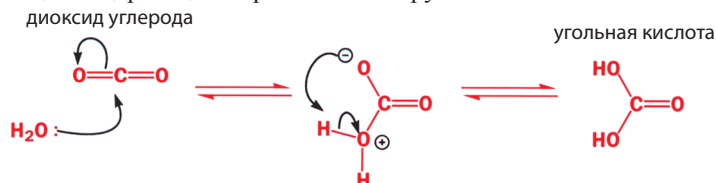
Итак, вы познакомились со всеми наиболее важными методами синтеза металлоорганических соединений (перечислены ниже для напоминания). Теперь перейдем к их использованию для получения различных молекул. Выясним, какие типы электрофилов будут с ними реагировать и какие типы продуктов могут образовываться в этих реакциях. Мы рассмотрели синтезы с участием разных металлоорганических соединений, но далее в этой главе мы будем использовать только реактивы Гриньяра и литийорганические соединения. Почти во всех тех случаях, которые мы будем обсуждать, можно использовать оба эти класса металлоорганических соединений.

### • Методы получения металлоорганических соединений

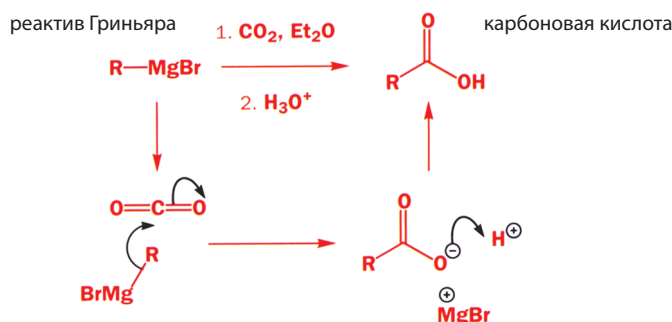
- Окислительное присоединение Mg к алкилгалогенидам
- Окислительное присоединение Li к алкилгалогенидам
- Депротонирование алкинов
- *орто*-Литиирование функциональных производных бензола
- Обмен галоген–металл
- Трансметаллирование

## Получение карбоновых кислот из металлоорганических соединений и диоксида углерода

Диоксид углерода также является карбонильным соединением, а следовательно, – электрофилом. Например, он медленно реагирует с водой с образованием нестабильной угольной кислоты. Этот процесс можно рассматривать как реакцию гидратации карбонильной группы.

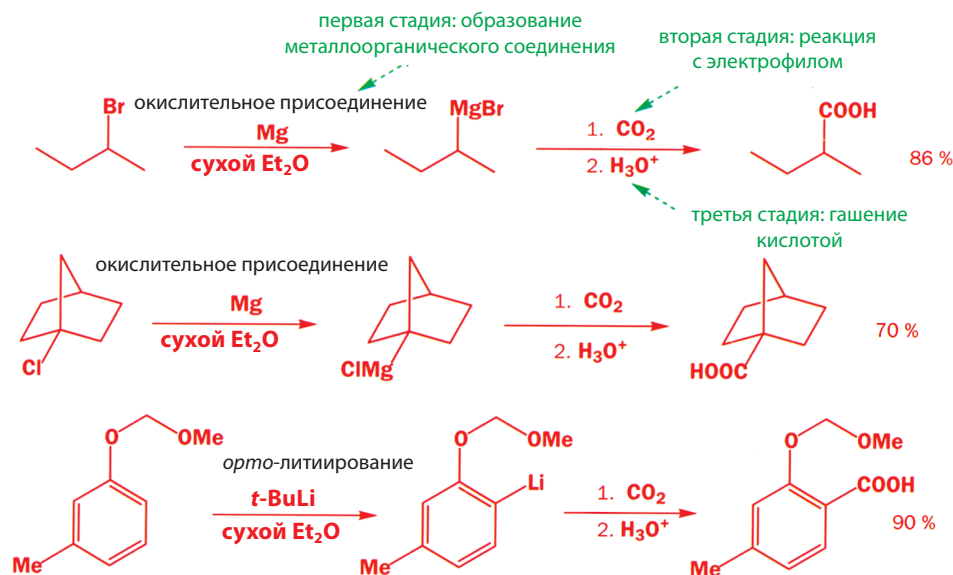


Диоксид углерода реагирует с литийорганическими соединениями и реактивами Гриньяра с образованием карбоксилат-ионов. Протонирование этих солей приводит к образованию карбоновых кислот, имеющих на один атом углерода больше, чем исходное металлоорганическое соединение. Обычно реакцию проводят, либо добавляя твердый диоксид углерода к раствору литийорганического соединения в ТГФ или эфире, либо пропуская через раствор ток сухого диоксида углерода.



Приведенные ниже примеры показывают, что реакция включает три стадии: 1) образование металлоорганического соединения, 2) реакция с

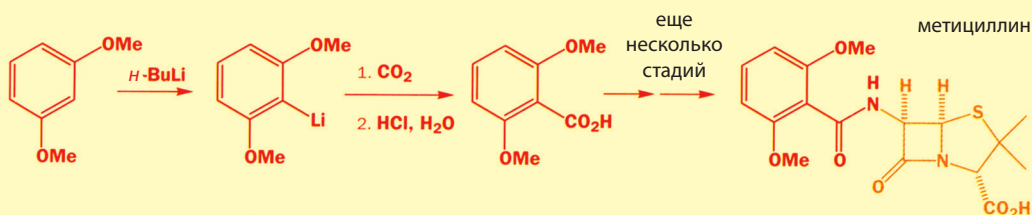
### Получение карбоновых кислот из металлоорганических соединений



электрофилом ( $\text{CO}_2$ ) и 3) кислотная обработка для **разложения (гашения)** реакционной смеси, в ходе которой происходит протонирование аниона соли и разрушение непрореагировавшего металлоорганического соединения. Все три стадии реакции нужно тщательно контролировать и переходить к следующей стадии, лишь убедившись в том, что предыдущая стадия уже закончилась. В частности, чрезвычайно важно, чтобы первые две стадии проводились в абсолютно сухих растворителях. Вода добавляется только в конце реакции, когда все металлоорганическое соединение уже израсходовалось в реакции с электрофилом. Иногда в схеме реакции не указывается стадия разложения смеси, но на самом деле эта стадия необходима во всех реакциях такого типа.

### Синтез метициллина

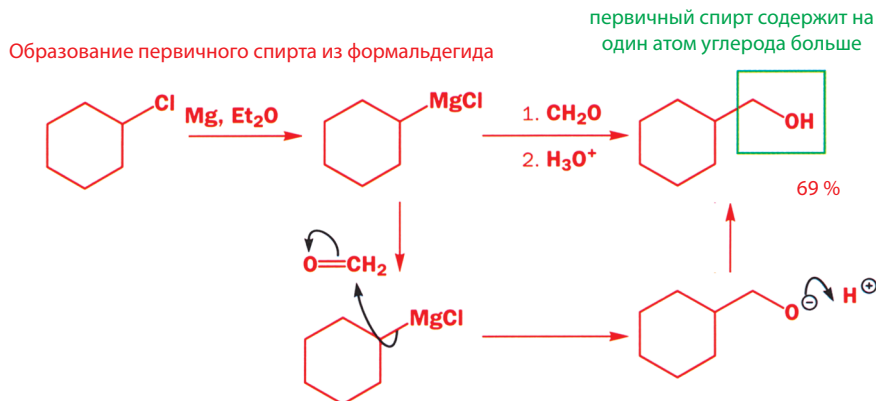
Метициллин – важный антибиотик, который эффективен против бактерий, устойчивых к пенициллину (структура последнего очень похожа на структуру метициллина). Его получают из кислоты, синтезируемой при взаимодействии диоксида углерода с литийорганическим соединением. Последнее готовят реакцией *орто*-литиирования ароматической молекулы, содержащей два атома кислорода, которые направляют депротонирование по атому углерода, расположенному между ними.



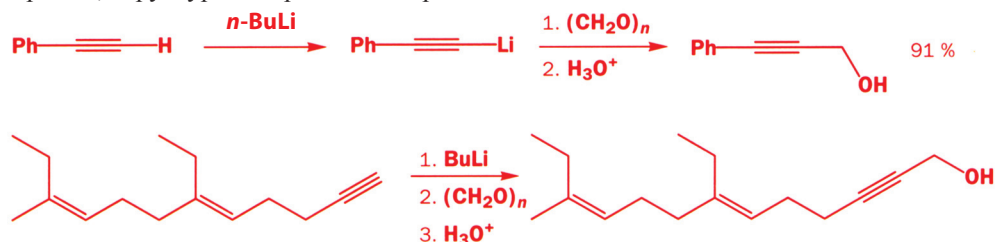
### Получение первичных спиртов при взаимодействии металлоорганических соединений и формальдегида

В гл. 6 вы уже встречали формальдегид, простейший из всех альдегидов, при обсуждении трудностей, возникающих в связи с необходимостью проведения некоторых реакций в безводных условиях. Формальдегид существует либо в гидратированной форме, либо как полимер [параформальдегид  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ ], поэтому для получения чистого сухого формальдегида необходимо нагревать («расщеплять») полимер до его разложения. Формальдегид – чрезвычайно полезный реагент для синтеза **первичных** спиртов, т. е. спиртов, у которых с атомом углерода, несущим гидроксильную группу, соединен только один углеродный заместитель. Аналогично тому как диоксид углерода присоединяется к металлоорганическому соединению с образованием кислоты, имеющей на один атом углерода больше, чем исходное соединение, присоединение формальдегида дает спирт, содержащий на один атом углерода больше.

■ Определение первичного, вторичного и третичного атомов углерода дано на с. 46.

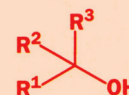
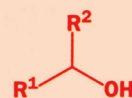
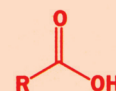


Приведенные ниже примеры демонстрируют получение первичного спирта из формальдегида и депротонированных алкинов. Обратите внимание на вторую реакцию. В этом случае мы привели на одной схеме все три стадии (образование литийорганического соединения, его реакция и последующее разложение смеси), указав над и под стрелкой три последовательно используемых реагента. Это одна из последних стадий синтеза ювенильного гормона, структура которого была приведена в начале этой главы.



• Необходимо помнить, что во всех реакциях присоединения металлоорганических реагентов к карбонильным соединениям уровень окисления **понижается**. Другими словами, если в реакцию вступал альдегид, то образуется спирт. Обычно происходят следующие реакции:

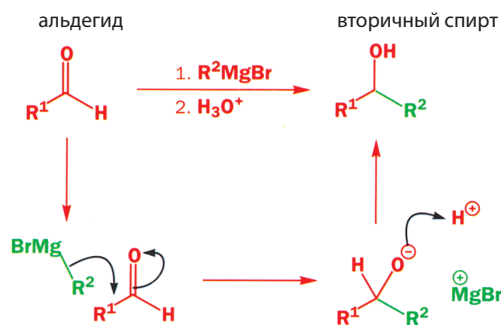
- присоединение к  $\text{CO}_2$  приводит к образованию карбоновой кислоты,
- присоединение к формальдегиду ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) дает первичный спирт,
- присоединение к другим альдегидам ( $\text{RCHO}$ ) ведет к образованию вторичных спиртов,
- присоединение к кетонам является методом синтеза третичных спиртов.



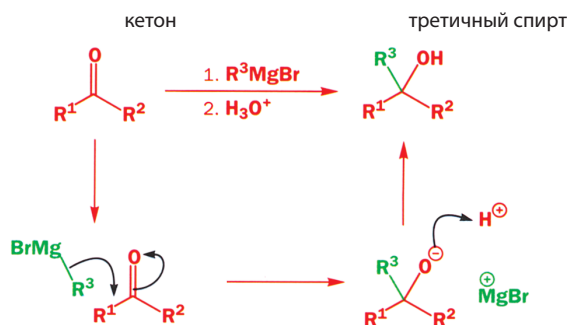
**Вторичные и третичные спирты: какое нужно использовать металлоорганическое соединение, какой альдегид, какой кетон?**

Альдегиды и кетоны реагируют с реактивами Гриньяра или литийорганическими соединениями с образованием вторичных и третичных спиртов. Некоторые примеры таких реакций показаны на приведенной далее общей схеме.

Получение вторичных спиртов из альдегидов

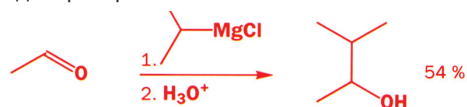


Получение третичных спиртов из кетонов

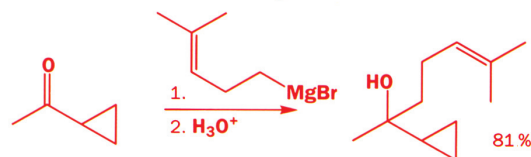
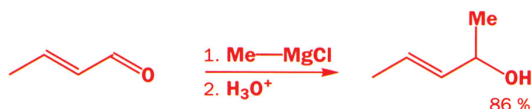
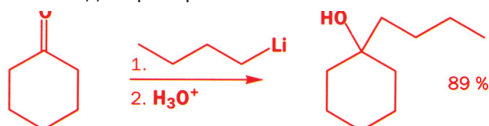




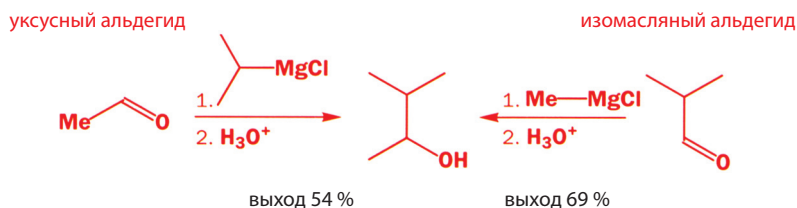
Два примера:



Два примера:



Однако при образовании в ходе реакции какого-либо вторичного спирта часто приходится выбирать один из двух возможных вариантов синтеза, отличающихся тем, какая часть получаемого спирта приходит из металлоорганического соединения, а какая – из альдегида. Например, в первом из показанных здесь примеров вторичный спирт был получен из изопропилмагнийхлорида и уксусного альдегида, но этот же спирт можно синтезировать взаимодействием изомасляного альдегида с метиллитием или метилмагнийгалогенидом.



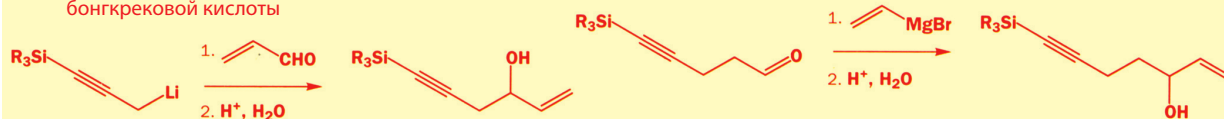
Действительно, в 1912 г., когда этот спирт впервые был подробно описан, химики синтезировали его из ацетальдегида, но в 1983 г., когда он потребовался в качестве исходного вещества в другом синтезе, его получали из изомасляного альдегида. Какой путь лучше? Видимо, в 1983 г. изомасляный альдегид был выбран потому, что он дает более высокий выход целевого соединения. Но, впервые синтезируя какой-то вторичный спирт, следует попробовать оба возможных способа, чтобы определить, какой из них дает более высокий выход продукта реакции. Другими факторами, которые могут повлиять на ваш выбор исходных материалов, являются их более низкая цена или более легкая доступность. Возможно, именно эти соображения легли в основу выбора метилмагнийхлорида и ненасыщенного альдегида во втором приведенном примере синтеза вторичного спирта (оба используемые для синтеза соединения доступны в готовом виде). Напротив, альтернативный путь к целевому вторичному спирту требует использования ацетальдегида, который очень сложно осушить, а также, что более важно, соответствующего производного виниллития или винилмагнийбромида. Конечно, такое производное можно синтезировать из соответствующего винилгалогенида, но заказать его в готовом виде, к сожалению, нельзя.



### Разнообразие подходов к синтезу спиртов

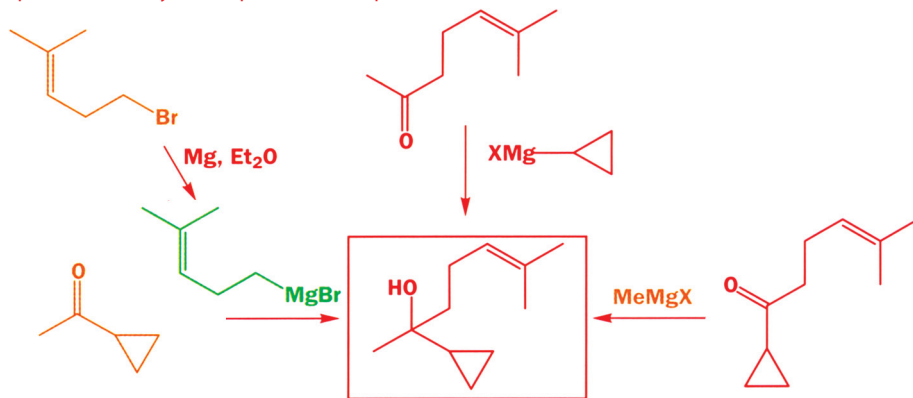
В качестве иллюстрации разнообразия подходов к получению вторичных спиртов можно привести синтез бонгкрековой кислоты – высокотоксичного соединения, ингибирующего перенос веществ через определенные мембраны клетки. Этот синтез включает стадии получения двух спиртов, очень близких по своей структуре. Химики из Гарвардского университета, синтезировавшие бонгкрековую кислоту, получили оба спирта, используя различные пути и разные исходные материалы. В первом случае они брали ненасыщенный альдегид и литийорганическое соединение, содержащее ацетиленовый фрагмент, а во втором – альдегид, содержащий тройную связь, и винилмагнийбромид.

Спирты, необходимые для синтеза бонгкрековой кислоты



Для синтеза третичных спиртов выбор возможных методов синтеза еще шире. Примером может служить синтез природного соединения неродиола (см. приведенную ниже схему). Французские химики, синтезировавшие этот третичный спирт, в принципе могли выбрать один из следующих трех возможных способов его получения:

Три способа получения третичного спирта



■ Обратите внимание, для того чтобы не слишком загромождать схему, мы опустили здесь стадию разложения реакционной смеси водой.

Из реагентов, приведенных на этой схеме, доступны в готовом виде только соединения, выделенные оранжевым цветом. Реактив Гриньяра, выделенный зеленым цветом, можно синтезировать из алкилбромидов, который также доступен. Именно поэтому такой способ синтеза представляется наиболее приемлемым.

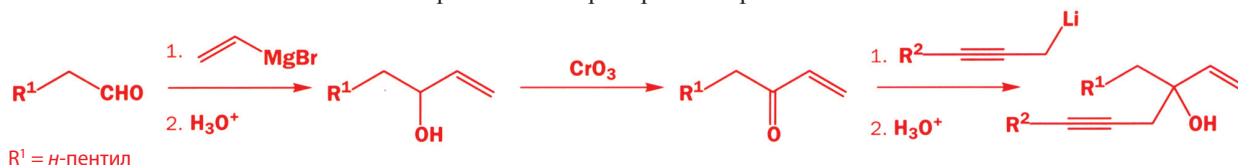
Но не пугайтесь! Вы вовсе не обязаны выучить каталоги доступных химических соединений и знать назубок, какие реагенты можно купить, а какие – нет. Мы хотим только, чтобы вы понимали, что обычно существует два или три способа получения данного вторичного или третичного спирта и что возможны альтернативные комбинации альдегидов или кетонов и реактивов Гриньяра для получения одного и того же целевого продукта. Сейчас вам еще трудно оценить относительные достоинства разных путей синтеза одного и того же соединения. Эту задачу мы оставляем до гл. 30, посвященной ретросинтетическому анализу.

### Получение кетонов окислением вторичных спиртов

Итак, третичные спирты можно получить из кетонов, а вторичные – из альдегидов. Теперь покажем, как реакция окисления позволяет из вторичных спиртов синтезировать кетоны. Для этой цели можно использовать довольно большое число реагентов, но чаще других применяется подкисленный рас-

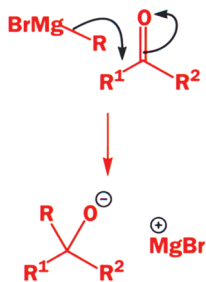


твор триоксида хрома. Более детально реакции окисления будут рассмотрены в последующих главах, а сейчас запомните только, что обработка вторичных спиртов триоксидом хрома ( $\text{CrO}_3$ ) приводит к образованию кетонов. Отметим, что в отличие от вторичных спиртов, третичные спирты нельзя окислить без разрыва связи C—C. Связь между вторичными спиртами и кетонами показывает, что кетоны, необходимые для синтеза третичных спиртов, можно получить присоединением металлоорганического производного к карбонильному соединению. В качестве примера ниже приведена последовательность реакций, ведущих к соединению, являющемуся промежуточным в синтезе лекарственного препарата випростол.



### Более тщательное изучение некоторых механизмов реакций

В заключение этой главы кратко обсудим механизм присоединения металлоорганических производных к карбонильным соединениям. Трудность в том, что на самом деле никто точно не знает, что же происходит в ходе этой реакции. Известно, какие в ней образуются продукты, поскольку их можно выделить и охарактеризовать методом ЯМР и другими спектроскопическими методами. Но что происходит в ходе реакции с атомом металла?



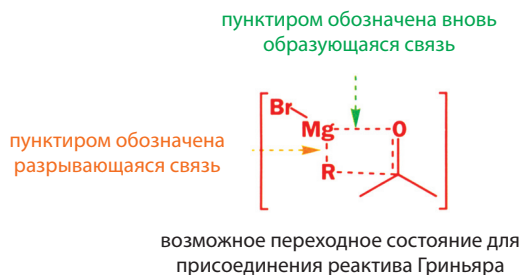
■ Понятие о кислотах Льюиса введено в гл. 5 (с. 165).

Заметьте, что, изображая реакцию присоединения, мы всегда полагаем, что в ходе реакции атом металла уходит из металлоорганического соединения и появляется в продукте реакции рядом с отрицательно заряженным атомом кислорода. Но при этом мы не уточняем, что же в действительности происходит с атомом металла в промежутке между этими двумя событиями. Мы делаем это умышленно, поскольку не знаем точно, что происходит в ходе реакции на самом деле. Впрочем, кое-что можно сказать вполне определенно. Но прежде чем обсуждать процессы, происходящие в ходе реакции, вспомним, как кислоты влияют на присоединение нуклеофилов к карбонильной группе (об этом шла речь в гл. 6). Мы установили, что кислота катализирует реакцию присоединения, протонируя карбонильную группу и делая ее положительно заряженной, а следовательно, более электрофильной.

Конечно, в реакциях присоединения металлоорганических соединений по карбонильной группе кислота ( $\text{H}^+$ ) не может участвовать, поскольку металлоорганические соединения разрушаются кислотами. Но аналогично протону может вести себя атом металла, являющийся *кислотой Льюиса*. Катионы лития или магния могут исполнять роль кислоты. Они могут координироваться по карбонильному атому кислорода, делая карбонильную группу положительно заряженной, а следовательно, более электрофильной. Одна из возможностей — четырехцентровый механизм: атом магния координируется по атому кислорода, и одновременно нуклеофильный атом углерода атакует карбонильную группу. Образующийся продукт реакции содержит (ковалентную) связь  $\text{Mg}-\text{O}$ , которую также можно представить в виде  $\text{RO}^-\text{MgBr}^+$ .



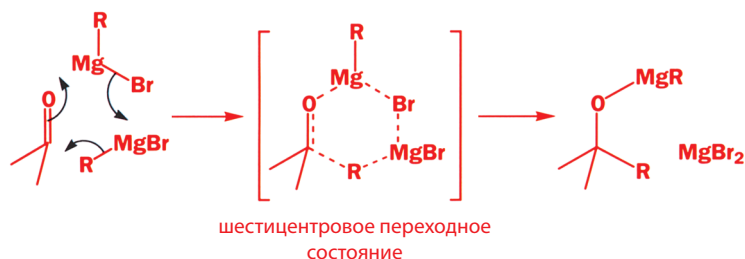
Четырехцентровый механизм трудно наглядно представить с использованием только изогнутых стрелок. Они могут лишь указать на то, что образование связи O–Mg происходит одновременно с образованием новой связи C–C, а связь C–Mg разрывается одновременно с разрывом  $\pi$ -связи C=O. Более ясно это можно изобразить иным способом, представив себе, что мы увидели бы на мгновенном снимке реакции, которая прошла лишь наполовину. Для изображения частично образованных или частично разорванных связей используются пунктирные линии. Обычно так изображают **переходные состояния** реакции.



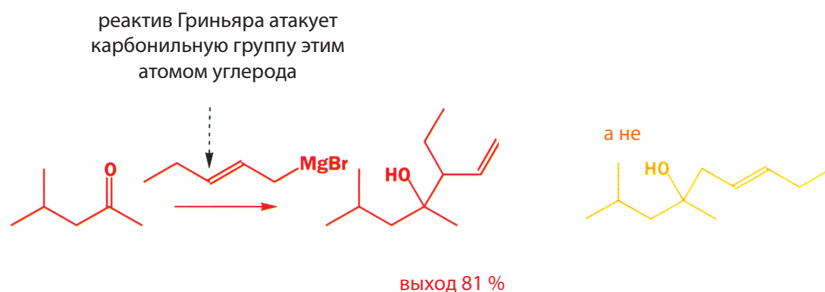
Термин «переходное состояние» имеет более точное определение (см. гл. 13).

Механизм реакций и методам их изучения мы посвятим гл. 13 и 41 (т. 3).

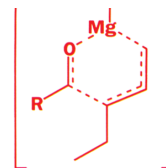
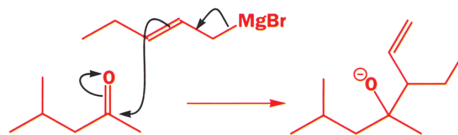
Возможна и другая схема: в реакции участвуют две молекулы реактива Гриньяра, а в переходном состоянии образуется шестичленный цикл. Мы приводим такую схему не с целью запутать вас, а просто мы хотим быть честными: механизм этой реакции до конца не ясен. Легко установить структуру продуктов реакции спектроскопическими методами, но определить механизм реакции намного труднее.



Однако для одного типа реактивов Гриньяра твердо установлено, что присоединение протекает через шестичленное переходное состояние. Это реакция кетона с реактивами Гриньяра аллильного типа, в результате которой образуется третичный спирт, иной, чем можно было бы ожидать на основе механизмов, приведенных выше. Реактив Гриньяра присоединяется к карбонильной группе концевым атомом углерода двойной связи, что можно объяснить образованием шестичленного переходного состояния с участием только одной молекулы реактива Гриньяра.

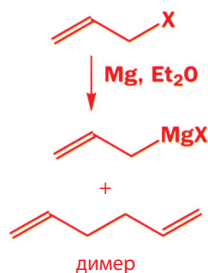


Представление механизма реакции с помощью изогнутых стрелок



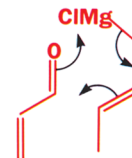
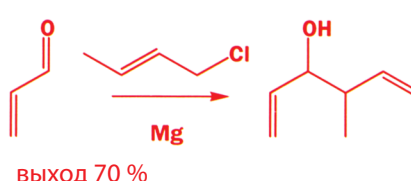
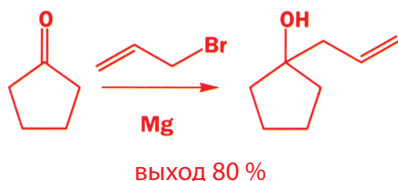
шестицентровое переходное состояние

■ Барбье был научным руководителем Виктора Гриньяра.



Существует по крайней мере еще одна причина, по которой реактивы Гриньяра аллильного типа отличаются от большинства остальных магниорганических реагентов. Оказалось, что их очень трудно получить из аллилгалогенидов с высоким выходом. Трудность состоит в том, что аллилгалогенид проявляет высокую реакционную способность по отношению к образовавшимся реактивам Гриньяра, поэтому получающийся в побочной реакции димер может стать даже основным продуктом реакции. Этого можно избежать, если получать реактив Гриньяра в присутствии карбонильного соединения. Такой метод эффективен не только для аллильных реактивов Гриньяра, но и в ряде других случаев; часто его называют методом Барбье.

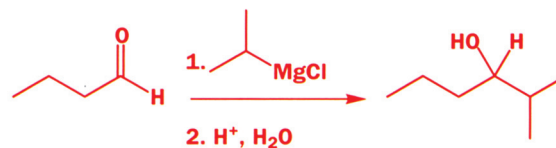
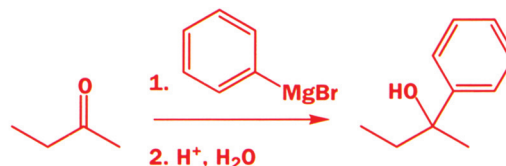
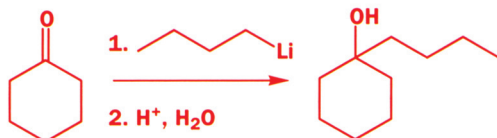
Например, для получения двух приведенных ниже спиртов используется простой способ. Аллилгалогенид, альдегид (кетон) и магний смешивают в одной колбе. Образуется реактив Гриньяра, который немедленно реагирует с карбонильным соединением, не успевая образовать продукт димеризации. Отметим, что во втором примере аллильный реактив Гриньяра реагирует через шестицентровое переходное состояние; мы видим, что аллильная система «разворачивается» в продукте реакции.



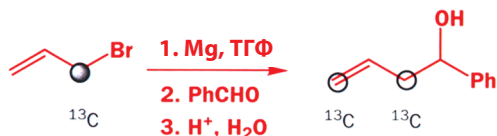
Последний пример связывает материал данной главы с тем, что изложено в гл. 10, где будет рассмотрено и другое возможное направление реакций таких ненасыщенных альдегидов – сопряженное присоединение.

## Задачи

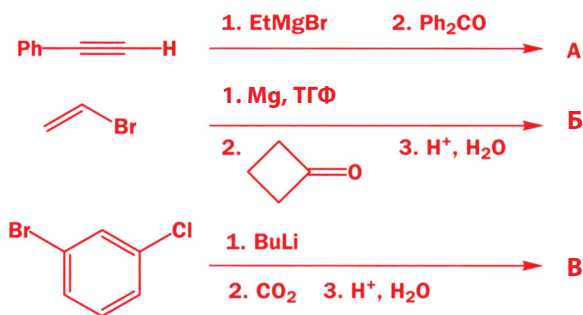
1. Предложите механизмы первых четырех реакций, приведенных в данной главе.



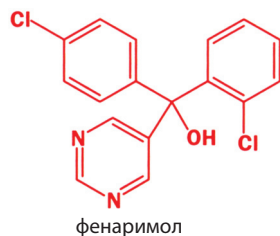
2. Когда эту реакцию проводили с аллилбромидом, помеченным в указанном положении изотопом  $^{13}\text{C}$ , получили продукт, в котором метка поровну распределяется между двумя концевыми атомами аллильной системы. Объясните, как это происходит. Как можно определить распределение метки  $^{13}\text{C}$  в продукте реакции?



3. Какие продукты должны образоваться в следующих реакциях?



4. Предложите способ синтеза фенаримол, отличающийся от метода, приведенного на с. 306.

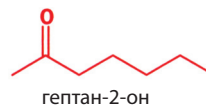


5. Для синтеза риопростила – препарата, используемого для лечения гастрита, – требуется этот спирт.

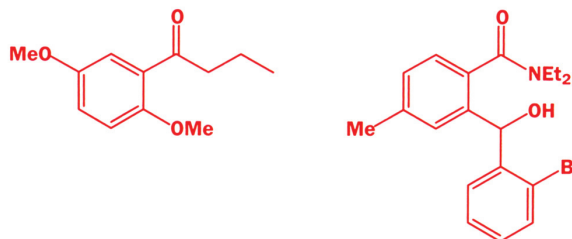


Предложите возможные методы синтеза а) этого спирта из кетонов и металлоорганических соединений; б) этих кетонов из альдегидов и металлоорганических соединений (не забывайте о реакции окисления с помощью  $\text{CrO}_3$ !).

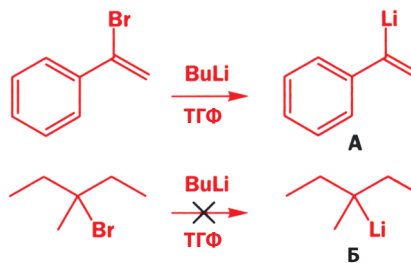
6. Предложите два способа синтеза гептан-2-она, являющегося феромоном пчел.



7. Как можно получить следующие соединения, используя метод орто-литиирования?



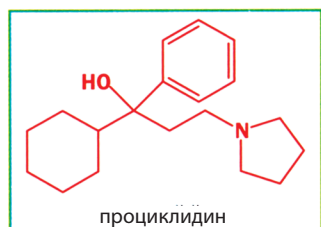
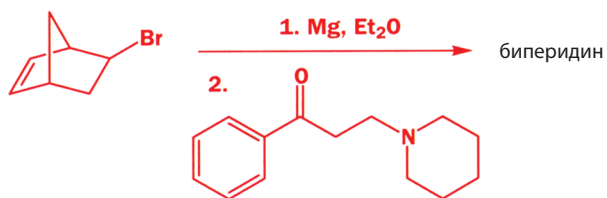
8. Почему реакцией обмена  $\text{Br/Li}$  можно получить только литиевое производное А, но не соединение Б?



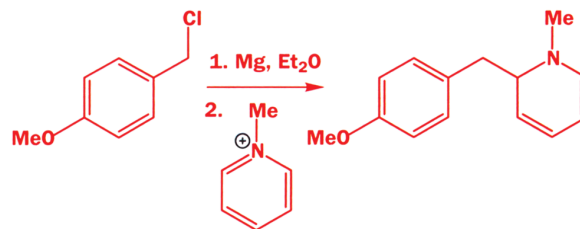
9. Прокомментируйте селективность (т. е. объясните, что еще могло бы произойти и почему этого не происходит) показанной здесь реакции присоединения реактива Гриньяра, используемой при получении антигистаминного лекарственного препарата.



10. Спазмолитическое лекарство биперидин было получено в результате показанной далее реакции присоединения реактива Гриньяра. Какова структура биперидина? Не бойтесь кажущейся сложности соединений, поскольку их химические реакции не отличаются от реакций, которые мы рассматривали в данной главе. Предложите способ получения другого лекарственного препарата – проциклидина.



11. Хотя гетероциклические соединения, в том числе азотистые гетероциклы, будут обсуждаться в последующих главах, примените ваши знания о химических свойствах реактивов Гриньяра и попытайтесь написать механизм приведенной ниже реакции. Убедитесь, что вы можете написать механизм реакции даже между неизвестными вам соединениями.





## Возвращаясь

## к прочитанному

- Реакции группы  $C=O$  (гл. 6 и 9)
- Сопряжение (гл. 7)

## Обсуждаемые проблемы

- Влияние сопряжения на реакционную способность
- Что происходит с группой  $C=O$ , когда она вступает в сопряжение с двойной связью  $C=C$
- В результате чего двойная связь  $C=C$  становится электрофильной и может быть атакована нуклеофилами
- Почему некоторые нуклеофилы реагируют по связи  $C=C$ , а другие – по связи  $C=O$

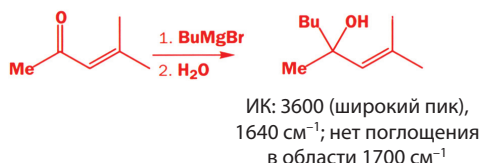
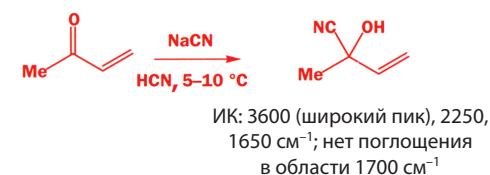
## Заглядывая вперед

- Реакции сопряженного присоединения других электрофильных алкенов (гл. 23)
- Реакции сопряженного присоединения с участием других типов нуклеофилов (гл. 29)
- Реакции алкенов, в которых двойная связь не сопряжена с группой  $C=O$  (гл. 20)

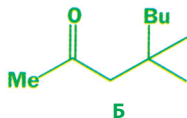
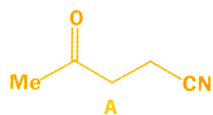
## Сопряжение изменяет реакционную способность карбонильной группы

Данную главу мы начнем с обсуждения четырех реакций двух родственных кетонов. Для каждого из образующихся в них продуктов указаны основные полосы поглощения в ИК-спектрах. Две реакции, приведенные слева, не должны вызвать у вас удивления, поскольку нуклеофильное присоединение цианид-иона или реактива Гриньяра к кетону приводит к образованию продуктов, в ИК-спектрах которых отсутствуют полосы группы  $C=O$  в области  $1700\text{ см}^{-1}$ , но появляются полосы группы  $O-H$  в области  $3600\text{ см}^{-1}$ . Полоса при  $2250\text{ см}^{-1}$  принадлежит группе  $C\equiv N$ , а наличие связи  $C=C$  подтверждается присутствием пика при  $1650\text{ см}^{-1}$ .

■ Основы ИК-спектроскопии даны в гл. 3. Реакции присоединения  $CN^-$  к карбонильным соединениям описаны в гл. 6, а реакции присоединения реагентов Гриньяра – в гл. 9.

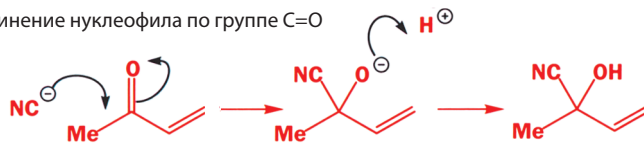


Но какие реакции приведены справа? В обоих продуктах А и Б остается карбонильная группа, что доказывается наличием ИК-полос при  $1710\text{ см}^{-1}$ , но разрывается связь  $C=C$ . При этом по крайней мере для соединения А можно твердо сказать, что это продукт реакции присоединения, поскольку его ИК-спектр содержит полосу группы  $C\equiv N$  при  $2200\text{ см}^{-1}$ .

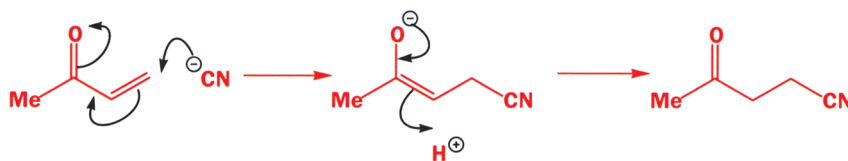


На полях приведены структуры соединений А и Б. Это действительно продукты реакции присоединения, но не по карбонильной группе, а по связи  $C=C$ . Такой тип реакций называют сопряженным присоединением. Данная глава посвящена именно реакциям сопряженного присоединения. Кроме того, в этой главе будет обсуждаться вопрос, почему незначительные, казалось бы, изменения в условиях реакции (температура, присутствие  $CuCl$ ) полностью изменяют направление реакции.

Присоединение нуклеофила по группе  $C=O$



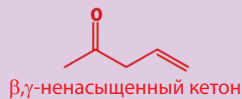
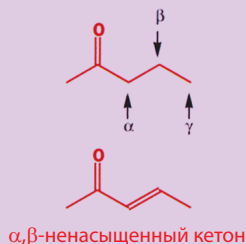
Сопряженное присоединение по двойной связи  $C=C$



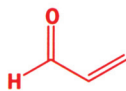
Из приведенных выше механизмов обеих реакций очевидно, что сопряженное присоединение по двойной связи  $C=C$  протекает аналогично прямой атаке по группе  $C=O$ . Обе реакции являются двухстадийными: сначала протекает присоединение, потом – протонирование. Отличие лишь в том, что в реакции сопряженного присоединения принимает участие двойная связь  $C=C$ , соединенная с группой  $C=O$ . Такие реакции не наблюдаются для связей  $C=C$ , которые отделены от группы  $C=O$  одним или несколькими  $sp^3$ -гибридизованными атомами (см., например, с. 321).

Соединения, содержащие двойную связь, соединенную с группой  $C=O$ , называют  $\alpha, \beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями. Многие из них имеют тривиальные названия (некоторые приведены ниже). Некоторые классы  $\alpha, \beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений также имеют свои специфические названия, например «енон» или «еналь». Эти названия образованы добавлением суффиксов «ен» (используется для обозначения двойной связи) и «он» (для обозначения кетона) или «ен» + «аль» (обозначение альдегида) к названию углеводорода.

► Буквы  $\alpha$  и  $\beta$  указывают на расстояние между двойной связью и группой  $C=O$ :  $\alpha$ -углеродом называют атом углерода, соседний с группой  $C=O$  (но не сам карбонильный атом углерода), следующий атом углерода обозначается буквой  $\beta$  и т. д.

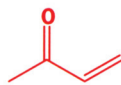


$\alpha, \beta$ -ненасыщенный альдегид (еналь)



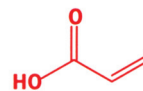
пропеналь  
(тривиальное название акролеин)

$\alpha, \beta$ -ненасыщенный кетон (енон)



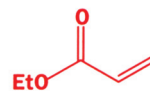
бут-3-ен-2-он  
(тривиальное название метилвинилкетон)

$\alpha, \beta$ -ненасыщенная кислота



пропеновая кислота  
(тривиальное название акриловая кислота)

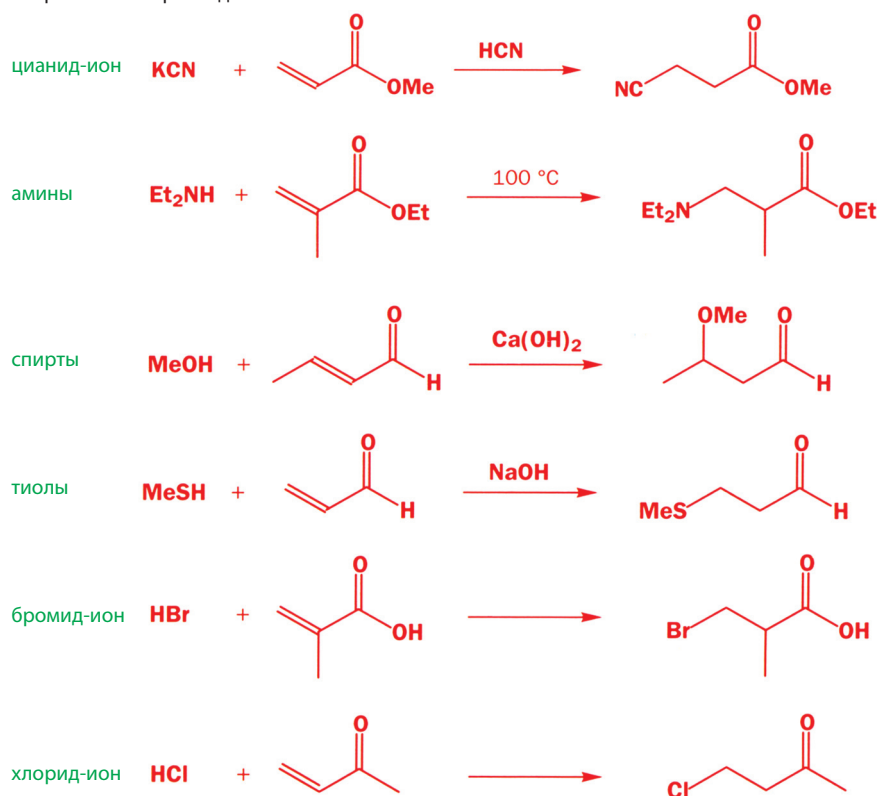
$\alpha, \beta$ -ненасыщенный сложный эфир



этилпропеноат  
(тривиальное название этилакрилат)

В реакции сопряженного присоединения с  $\alpha, \beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями вступают самые разные типы нуклеофилов, примеры шести из них приведены далее. Обратите внимание на то, что эти реакции характерны и для разных типов карбонильных соединений – сложных эфиров, альдегидов, кислот и кетонов.

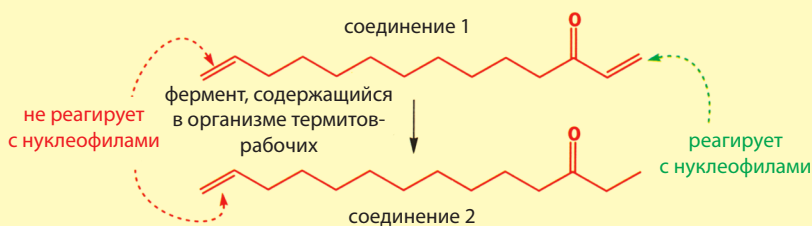
Типы нуклеофилов, которые вступают в реакции сопряженного присоединения



Различие в поведении обычных и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений обусловлено сопряжением, природу которого мы обсуждали в гл. 7. В этой главе мы показали, что соседство двух  $\pi$ -систем (например, двух связей  $\text{C}=\text{C}$  или связей  $\text{C}=\text{C}$  и  $\text{C}=\text{O}$ ) приводит к появлению некоторого стабилизирующего взаимодействия между ними. В результате наблюдаются изменения в реакционной способности системы, так как  $\pi$ -связи реагируют теперь не как независимые функциональные группы, а как единая сопряженная система.

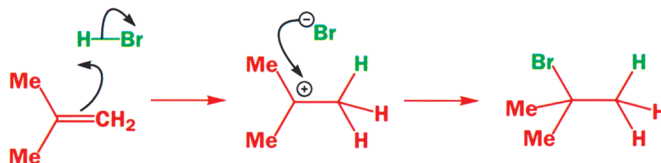
### Реакционная способность алкенов и самооборона термитов

Термиты-солдаты вида *Schedorhinotermes lamanianus* защищают свои термитники, вырабатывая приведенное ниже соединение 1. Оно очень эффективно вступает в реакции сопряженного присоединения с тиолами ( $\text{RSH}$ ). Поскольку многие важные биохимические соединения содержат группы  $\text{SH}$ , это вещество проявляет высокую токсичность. Однако термиты-рабочие этого вида (те, кто строит термитники) не становятся жертвами при использовании этого «химического оружия» термитами-солдатами против захватчиков или добычей. Для этого у них есть специальный фермент, который восстанавливает соединение 1 в соединение 2. Последнее соединение все еще содержит двойную связь, но она не способна реагировать с нуклеофилами, поскольку не сопряжена с карбонильной группой. Это позволяет термитам-рабочим оставаться невредимыми.



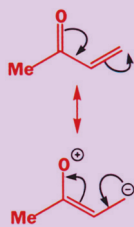
## Двойные связи C=C, сопряженные с карбонильной группой, поляризованы

Вы еще не знакомы со многими реакциями алкенов: детально их реакционная способность обсуждается в гл. 20 (т. 2). Но в гл. 5 мы показали, что они реагируют с электрофилами. Ниже воспроизведен пример, ранее данный на с. 171: при добавлении HBr к изобутену алкен выступает как нуклеофил, а HBr – как электрофил.



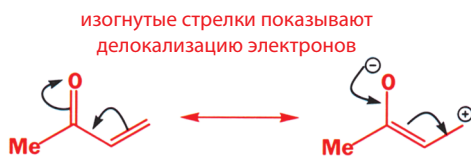
двойная связь C=C выступает в качестве нуклеофила

Возникает вопрос, почему нельзя осуществить делокализацию, перемещая электроны иным способом, например так:



Для ответа на этот вопрос вспомним понятие «электроотрицательность». Электроотрицательность атома O намного больше, чем электроотрицательность атома C, поэтому он гораздо более склонен принимать дополнительные электроны. Однако в показанных выше структурах мы, напротив, удалили электроны от атома O, оставив ему только шесть электронов. Следовательно, такая структура не отражает истинного распределения в данной сопряженной системе.

Поведение связи C=C в алкенах принципиально отличается от реакционной способности двойной связи C=C, сопряженной с карбонильной группой (в последнем случае, как вы только что видели, двойная связь C=C реагирует с нуклеофилами (цианид-ионом, аминами и спиртами)). Сопряженная система не является суммой образующих ее изолированных фрагментов; группа C=O значительно изменяет реакционную способность двойной связи C=C. Это можно изобразить с помощью изогнутых стрелок, показывающих делокализацию  $\pi$ -электронов по четырем атомам сопряженной системы. Обе приведенные структуры – это два предельных случая, а истинная структура является промежуточной между ними. Однако вклад граничной структуры с разделенными зарядами ясно показывает, почему сопряженная связь C=C проявляет электрофильные свойства.

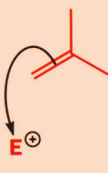


изогнутые стрелки показывают делокализацию электронов

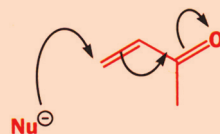
истинное электронное распределение является промежуточным между этими предельными структурами

### • Сопряжение делает алкены электрофильными

- Изолированная двойная связь C=C является нуклеофильной



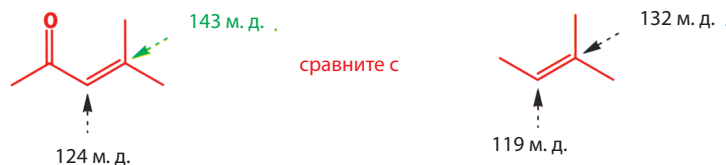
- Двойная связь C=C, сопряженная с карбонильной группой, проявляет электрофильные свойства



## Поляризация детектируется спектроскопически

ИК-Спектроскопия дает нам доказательство поляризации связей  $C=C$ , сопряженных со связями  $C=O$ . Группа  $C=O$  несопряженного кетона дает полосу поглощения при  $1715\text{ см}^{-1}$ , а несопряженная связь  $C=C$  алкена поглощает (обычно довольно слабо) около  $1650\text{ см}^{-1}$ . Сопряжение этих групп в  $\alpha,\beta$ -ненасыщенном карбонильном соединении приводит к тому, что вместо этих полос мы видим две новые – при  $1675$  и  $1615\text{ см}^{-1}$  соответственно, причем оба этих пика весьма интенсивные. Понижение частот поглощения для обеих связей согласуется с ослаблением этих  $\pi$ -связей (обратите внимание на то, что в структуре с разделенными зарядами двойные связи  $C=C$  и  $C=O$  превращаются в одинарные). Увеличение *интенсивности* поглощения связи  $C=C$  согласуется с ее поляризацией в результате сопряжения с группой  $C=O$ , так как сопряженная связь  $C=C$  имеет значительно больший дипольный момент, чем несопряженная.

Поляризация связи  $C=C$  также очевидна из спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$ : сигнал  $sp^2$ -гибридизованного атома углерода, более удаленного от карбонильной группы ( $\beta$  атома), сдвигается в более слабое поле относительно сигнала для несопряженного алкена примерно до  $140$  м. д. Напротив, сигнал для второго ( $\alpha$ ) атома углерода двойной связи остается примерно при  $120$  м. д.

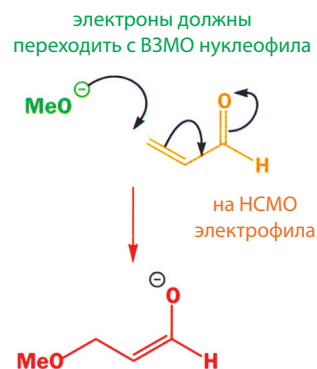


## Молекулярные орбитали контролируют направление реакций сопряженного присоединения

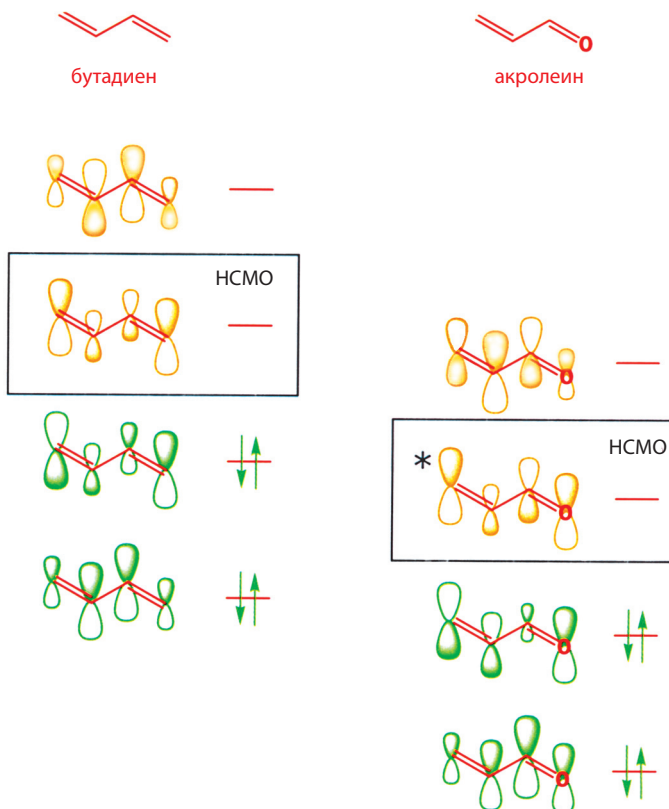
Итак, мы имеем спектроскопические доказательства того, что сопряженная связь  $C=C$  поляризована. Этот факт можно объяснить, используя изогнутые стрелки. На стадии образования связи электроны перемещаются с ВЗМО нуклеофила на НСМО ненасыщенного карбонильного соединения. На полях дан пример такой реакции, где нуклеофилом является метоксид-ион ( $\text{MeO}^-$ ).

Но как выглядит НСМО ненасыщенного карбонильного соединения? Очевидно, эта орбиталь сложнее, чем  $\pi^*$ -НСМО простой карбонильной группы. На основании того, что мы уже знаем, можно предположить, что она больше походит на одну из орбиталей бутадиена, где связь  $C=C$  сопряжена с другой связью  $C=C$  (см. гл. 7). Именно с ними мы и сравним орбитали  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного альдегида акролеина, где связь  $C=C$  сопряжена с группой  $C=O$ . На рис. 10.1 изображены орбитали  $\pi$ -систем бутадиена и акролеина. Различие между ними состоит в том, что орбитали акролеина искажены атомом кислорода (см. гл. 4). Для нас не очень важно, каков точный размер этих орбиталей. Рассмотрим только более внимательно форму НСМО – орбитали, которая принимает электроны в ходе атаки нуклеофила.

Наибольший коэффициент в НСМО имеет  $\beta$ -атом углерода  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной системы (отмечен на рис. 10.1 звездочкой). Следовательно, нуклеофил атакует именно его. В рассматриваемой нами реакции ВЗМО нуклеофила – это неподеленная пара электронов атома кислорода метоксид-иона. Именно взаимодействие этих двух орбиталей приводит к образованию новой связи. Второй по величине коэффициент в НСМО имеет атом углерода

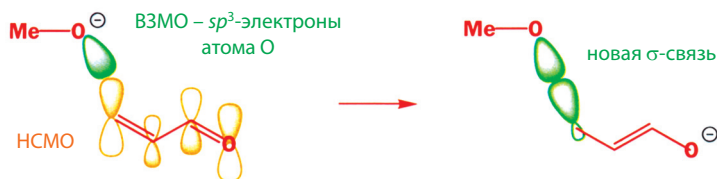


В действительности ВЗМО акролеина представляет собой не  $\pi$ -орбиталь, показанную на рис. 10.1, а орбиталь неподеленной электронной пары атома кислорода. Однако мы сознательно опустили эту орбиталь, поскольку сейчас мы рассматриваем акролеин только как электрофил, и нас интересует лишь его НСМО.



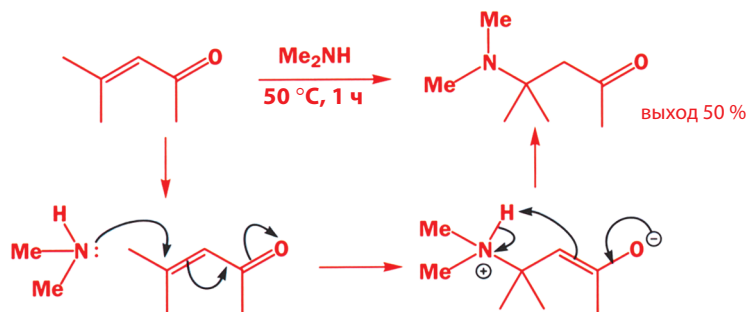
**Рис. 10.1.** Орбитали  $\pi$ -систем бутадиена и акролеина.

группы  $\text{C}=\text{O}$ . Неудивительно, что некоторые нуклеофилы атакуют именно этот атом. Вспомните примеры, приведенные в начале этой главы, где наглядно было показано, что цианид-ион в зависимости от условий реакции атакует либо карбонильный атом углерода, либо  $\beta$ -атом углерода двойной связи. Прежде чем подробно анализировать факторы, определяющие место атаки нуклеофила, рассмотрим некоторые реакции сопряженного присоединения, в которых в качестве нуклеофилов выступают спирты и амины.

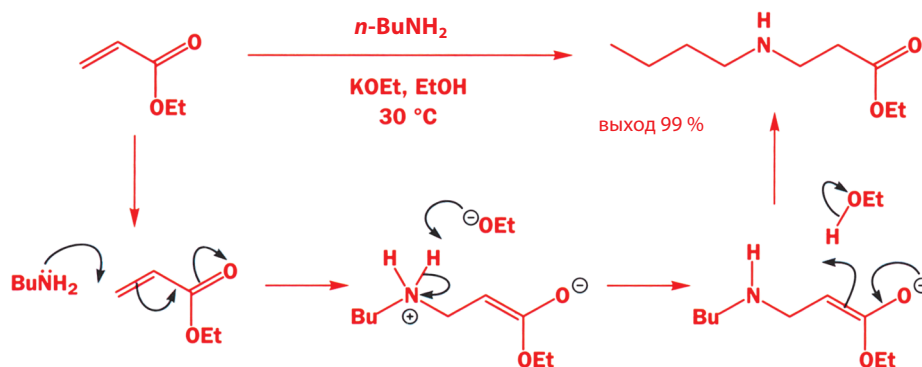


### Аммиак и амины вступают в реакции сопряженного присоединения

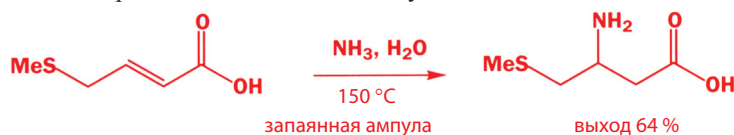
Амины – хорошие нуклеофилы и в реакциях сопряженного присоединения образуют продукты, которые называют  $\beta$ -аминокарбонильными соединениями. В этих соединениях новая аминогруппа находится в  $\beta$ -положении к карбонильному атому углерода. Поскольку диметиламин при комнатной температуре газообразен, его реакцию с ненасыщенным кетоном проводят в запаянной ампуле.



На этой схеме впервые показан механизм реакции сопряженного присоединения, в которой принимает участие нейтральный нуклеофил. Когда амин присоединяется по связи  $\text{C}=\text{C}$ , его атом азота приобретает положительный заряд. Следовательно, после этой стадии он должен потерять протон. Этот протон мы можем использовать для протонирования и перенести его к отрицательно заряженному фрагменту молекулы, что, как мы уже видели, происходит и в других реакциях. Эта стадия переноса протона может протекать и с участием основания: в приведенной ниже реакции присоединения бутиламина к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному эфиру (этилакрилату) добавленное основание ( $\text{EtO}^-$ ) депротонирует атом азота сразу после того, как амин присоединится по связи  $\text{C}=\text{C}$ . Для протекания реакции необходимы лишь каталитические количества основания, поскольку оно регенерируется на последующей стадии.

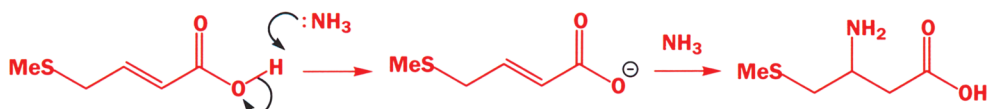


Сам аммиак, простейший амин, легколетуч и при комнатной температуре представляет собой газ, прекрасно растворимый в воде. Бутыли с «аммиаком» на самом деле содержат его концентрированный водный раствор. Поскольку реакции сопряженного присоединения к ненасыщенным карбоновым кислотам протекают при высокой температуре, присоединение аммиака к этим кислотам проводят в запаянных ампулах.



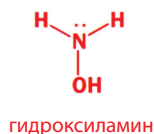
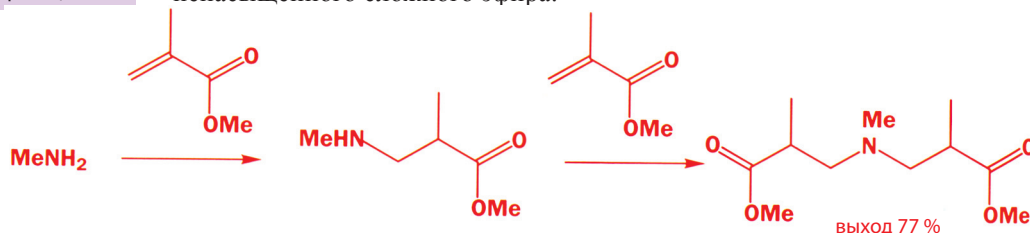
Амины – не только нуклеофилы, но и основания, поэтому первой стадией данной реакции должно быть депротонирование карбоновой кислоты. Таким образом, в реакцию присоединения на самом деле вступает аммониевая соль кислоты. Очевидно, отрицательно заряженный карбоксилат-ион – не очень хороший электрофил. Именно поэтому аммиак реагирует с ним только при нагревании до  $150^\circ\text{C}$ .





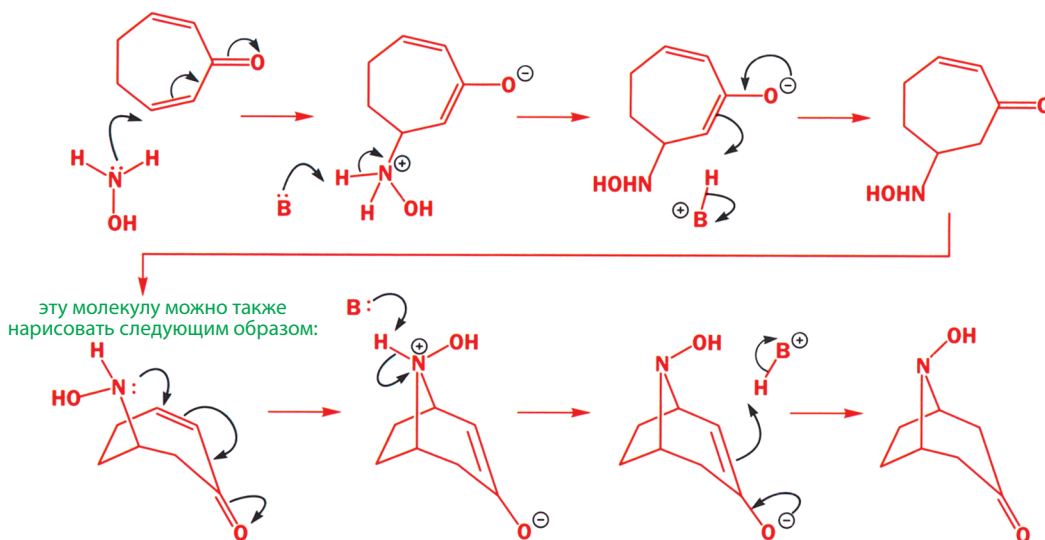
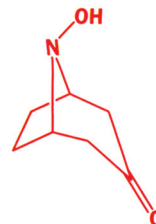
▶ Третичные амины не образуют стабильных продуктов сопряженного присоединения, поскольку в молекуле отсутствует протон, который мог бы легко отщепиться после первой стадии реакции.

$\beta$ -Аминокарбонильное соединение, которое образуется на первой стадии, представляющей собой сопряженное присоединение, все еще является амином, поэтому если оно содержит первичную или вторичную аминогруппу, то может вступать в реакцию сопряженного присоединения вторично. Например, метиламин последовательно присоединяет две молекулы ненасыщенного сложного эфира.



Два последовательных сопряженных присоединения могут произойти даже при участии одной и той же молекулы. В приведенном ниже примере нуклеофилом является гидроксиламин. Гидроксиламин – одновременно и амин, и спирт, но он всегда сначала реагирует по атому азота. Неподделенная пара электронов атома азота, который менее электроотрицателен, чем кислород, выше по энергии, а следовательно, более реакционноспособна. Ниже приведена его реакция с циклическим диеноном, в результате которой образуется бициклический кетон. На схеме показано также изображение его трехмерной структуры в перспективе, позволяющее лучше понять пространственное строение молекулы.

можно также представить следующим образом:

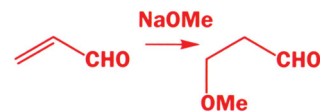


Здесь последовательно протекают две реакции сопряженного присоединения: сначала межмолекулярная реакция, в результате которой образуется промежуточный енон, а затем внутримолекулярный процесс, который приводит к образованию бициклической молекулы. В этом случае, как и в предыдущих примерах, наиболее важна стадия образования связи C–N, однако наблюдаются также несколько стадий протонного переноса. Для обозначения частицы, облегчающей протекание этих стадий, мы использовали символ В: (base, основание). В качестве такого основания может выступать молекула как гидроксилamina, так и растворителя, в данном случае метанола. Однако эти детали не важны для понимания сути процесса.

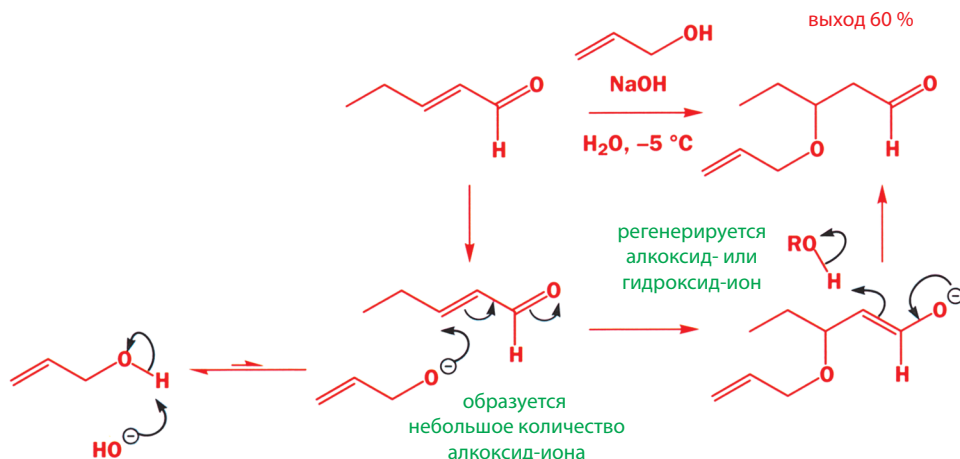
## Сопряженное присоединение спиртов катализируется кислотой или основанием

В отсутствие катализатора спирты вступают в реакцию сопряженного присоединения очень медленно. По ряду причин, о которых мы уже упоминали при обсуждении реакционной способности гидроксилamina, они являются не такими хорошими нуклеофилами, как амины: электроотрицательность атома кислорода выше, поэтому его неподеленная пара электронов имеет более низкую энергию, а следовательно, и менее реакционноспособна. Алкоксид-анионы, однако, намного более нуклеофильны. Выше была рассмотрена реакция метоксид-иона с акролеином, которая протекает даже при температурах ниже 5 °С.

Но для осуществления этой реакции нет необходимости на первой стадии переводить весь спирт в алкоксид. Достаточно добавить к раствору спирта основание. В таком растворе он будет по крайней мере частично депротонирован. Какая доля спирта будет присутствовать в растворе в виде алкоксид-иона, зависит от рН раствора, а значит и от  $pK_a$  основания (см. гл. 8). Для протекания реакции достаточно даже небольшого количества алкоксида, поскольку по мере того как он расходуется в реакции, кислотно-основное равновесие смещается в сторону образования его новых количеств из спирта. В приведенном ниже примере аллиловый спирт присоединяется к пент-2-еналу при катализе гидроксидом натрия в присутствии буфера.



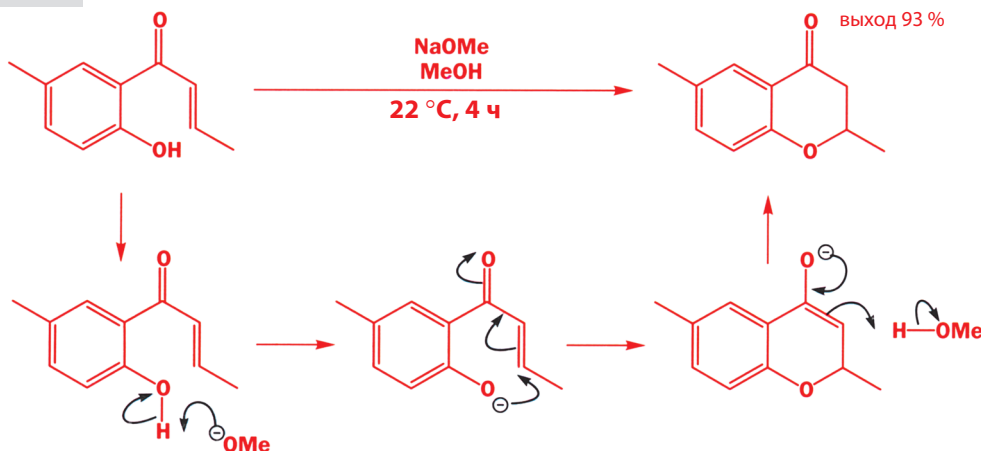
В гл. 6 мы обсуждали роль кислотных и основных катализаторов в реакциях прямого присоединения спиртов к карбонильным соединениям с образованием полуацеталей. Природа их каталитического действия состоит в том, что основание делает нуклеофил более нуклеофильным, а кислота – карбонильную группу более электрофильной. Эти эффекты действуют и в реакциях сопряженного присоединения.



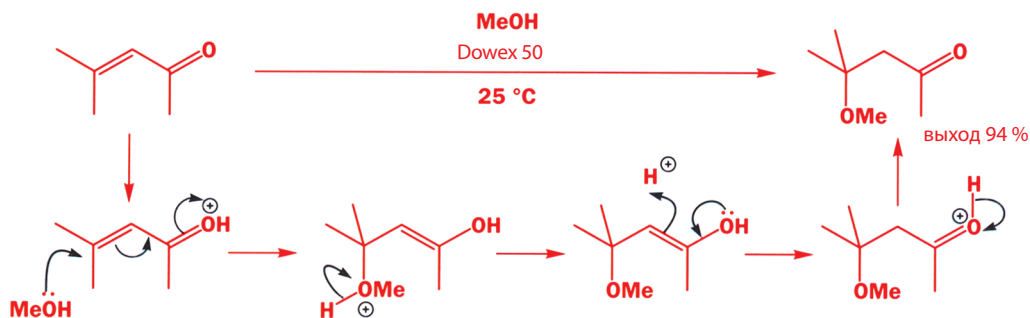
В этой реакции требуются лишь каталитические количества основания, поскольку депротонирование ROH (воды или аллилового спирта) на последней стадии реакции регенерирует исходное количество алкоксида или гидроксида. Не важно, что гидроксид натрия ( $pK_a$  15,7) является недостаточно основным, чтобы депротонировать спирт ( $pK_a$  16–17) полностью. Для того чтобы реакция прошла, необходима лишь небольшая концентрация реагирующего алкоксид-иона.

■ В зависимости от размера образующегося цикла это правило может и не соблюдаться. Некоторые важные примеры исключений из этого правила приведены в гл. 42.

Используя алкоксид-ион как нуклеофил, можно также синтезировать циклические системы. В приведенном ниже примере фенол (гидроксibenзол) депротонируется метоксидом натрия, выступающим в качестве основания, с образованием феноксид-иона. Внутримолекулярная атака на сопряженный кетон приводит с превосходным выходом к образованию циклического продукта. В данном случае метоксид-ион ( $pK_{aH} \sim 16$ ) нацело депротонирует фенол ( $pK_a \sim 10$ ), а конкурентная атака  $MeO^-$  как нуклеофила не мешает, поскольку внутримолекулярная реакция обычно протекает заметно быстрее, чем межмолекулярная.



Кислотные катализаторы ускоряют сопряженное присоединение спиртов к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединениям путем протонирования карбонильной группы, что делает сопряженную систему более электрофильной. Например, метанол прекрасно присоединяется к изображенному ниже ненасыщенному кетону в присутствии кислотного катализатора, известного как «Dowex 50» (полимерная смола, кислотные свойства которой сопоставимы с таковыми серной кислоты, практически полностью нерастворима; после завершения реакции ее очень легко отделить от продукта простым фильтрованием).



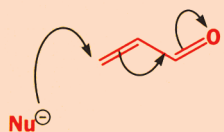
После того как метанол присоединился к протонированному енону, должна еще произойти перестройка молекулы и тогда в результате отщепления лишнего протона образуется продукт реакции. Этот процесс включает несколько несложных стадий. Но, как и ранее, самой важной стадией реакции является первая – сопряженное присоединение.

## Сопряженное присоединение или прямая атака по карбонильной группе?

Выше мы привели несколько примеров реакций сопряженного присоединения, в которых участвуют различные нуклеофилы и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные

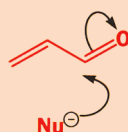
карбонильные соединения, но до сих пор не касались еще одной очень важной проблемы: когда нуклеофилы вступают в реакцию сопряженного присоединения (называемого также «1,4-присоединение»), а когда они прямо атакуют карбонильную группу («1,2-присоединение»)? Предпочтительное направление реакции зависит от нескольких факторов, которые суммированы ниже

- сопряженное присоединение по связи C=C (1,4-присоединение)



или

- прямая атака по связи C=O (1,2-присоединение)

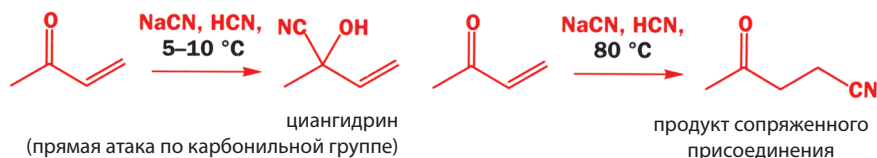


Направление атаки нуклеофила зависит от:

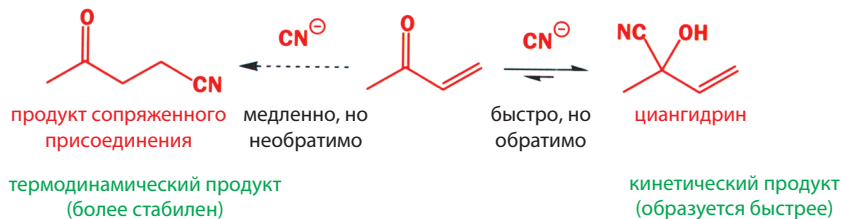
- условий реакции,
- природы  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного карбонильного соединения,
- типа нуклеофила.

### Условия реакции

Результат самой первой реакции сопряженного присоединения, обсуждавшейся в данной главе, зависит от условий реакции. Обработка енона цианидом в присутствии кислотного катализатора при низкой температуре ведет к образованию циангидрина в результате прямой атаки по группе C=O, а при нагревании реакционной смеси идет сопряженное присоединение. Чем это можно объяснить?



Сначала мы рассмотрим реакцию, протекающую при низкой температуре. Из гл. 6 известно, что реакция с кетоном, которая в этих условиях ведет к образованию циангидрина, характерна для цианид-иона. Прямое присоединение по карбонильной группе идет быстрее, чем сопряженное присоединение, и в результате образуется циангидрин.



В гл. 6 также говорилось о том, что образование циангидрина — обратимая реакция. Даже если равновесие для образования циангидрина сдвинуто далеко вправо, в равновесной смеси всегда будет присутствовать некоторое количество исходного енона. Большая часть енона будет связана в циангидрин, но вследствие обратимости реакции происходит и его распад на енон

и цианид, так как именно в этом и есть суть динамического равновесия. Исходный енон будет также реагировать с цианид-ионом по механизму сопряженного присоединения, хотя и с заметно меньшей скоростью. В этом случае мы имеем совершенно иную ситуацию: сопряженное присоединение – практически *необратимая* реакция. Если молекула енона все-таки вступила в реакцию сопряженного присоединения, то это решает ее судьбу окончательно и бесповоротно: продукт реакции не может превратиться вновь в молекулу енона. Следовательно, количество продукта сопряженного присоединения в реакционной смеси будет постоянно увеличиваться, хотя и очень медленно. При этом равновесие между еноном и циангидрином будет постепенно сдвигаться, восстанавливая концентрацию енона, превратившегося в продукт сопряженного присоединения. В результате циангидрин будет постепенно превращаться в продукт сопряженного присоединения. Это занимает довольно много времени при комнатной температуре. Поскольку при более высокой температуре все реакции ускоряются, при 80 °С такой процесс будет уже не столь медленным, и уже через несколько часов весь циангидрин превратится в продукт сопряженного присоединения<sup>1)</sup>. Таким образом, между двумя возможными продуктами реакций существует следующее различие: циангидрин образуется быстрее, чем продукт сопряженного присоединения, однако последний является более стабильным соединением.

Как правило, реакции в условиях кинетического контроля проводят при более низких температурах и сокращают время реакции, что позволяет получать только (преимущественно) продукт более быстрой реакции. Напротив, реакции в условиях термодинамического контроля проводят при более высокой температуре и увеличивают время реакции. Благодаря этому удастся получить продукт более медленной, но термодинамически более выгодной реакции. При этом весь (или почти весь) субстрат превращается в наиболее стабильный из возможных продуктов.

### • Кинетический и термодинамический контроль

- Продукт, который образуется быстрее, называют **кинетическим продуктом**.
- Более стабильный продукт называют **термодинамическим продуктом**.  
Аналогично
- Условия реакции, при которых образуется кинетический продукт, называют условиями **кинетического контроля**.
- Условия реакции, при которых образуется термодинамический продукт, называют условиями **термодинамического контроля**.

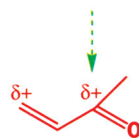
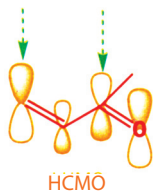
Почему прямая атака по карбонильной группе идет быстрее, чем сопряженное присоединение? Хотя атом углерода, находящийся в β-положении по отношению к карбонильной группе, и несет частичный положительный заряд,

<sup>1)</sup> Образование продукта сопряженного присоединения для большинства нуклеофилов, в том числе и для цианид-иона, также является обратимой реакцией. Однако константа равновесия для сопряженного присоединения существенно больше, чем для процесса образования циангидрина. Поэтому через некоторое время в реакционной среде устанавливается равновесие, в котором преобладает самая стабильная частица – продукт сопряженного присоединения. – Прим. перев.

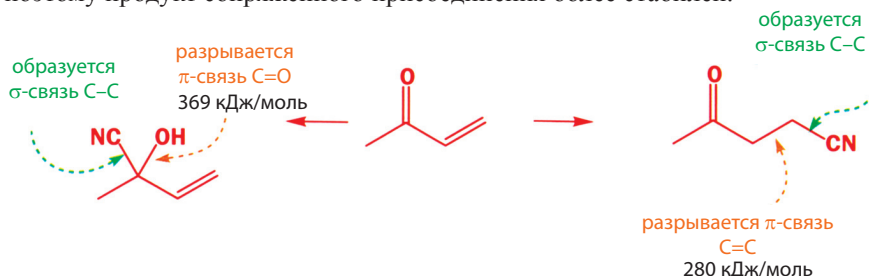
на карбонильном атоме углерода положительный заряд больше, и электростатическое притяжение заряженного нуклеофила ускоряет атаку по карбонильному атому углерода по сравнению с сопряженным присоединением.

атака возможна по любому атому

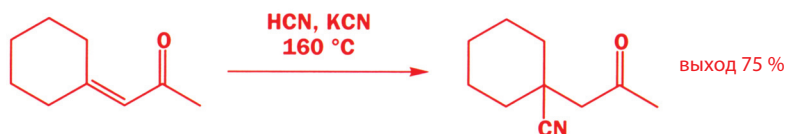
но электростатическое притяжение к  $C=O$  больше



Но почему продукт сопряженного присоединения более стабилен? В продукте сопряженного присоединения образуется  $\sigma$ -связь  $C-C$ , разрывается  $\pi$ -связь  $C=C$ , но сохраняется  $\pi$ -связь  $C=O$ . В реакции прямого присоединения по карбонильной группе образуется  $\sigma$ -связь  $C-C$ , сохраняется  $\pi$ -связь  $C=C$ , но разрывается  $\pi$ -связь  $C=O$ . Однако  $\pi$ -связь  $C=O$  прочнее, чем  $\pi$ -связь  $C=C$ , поэтому продукт сопряженного присоединения более стабилен.



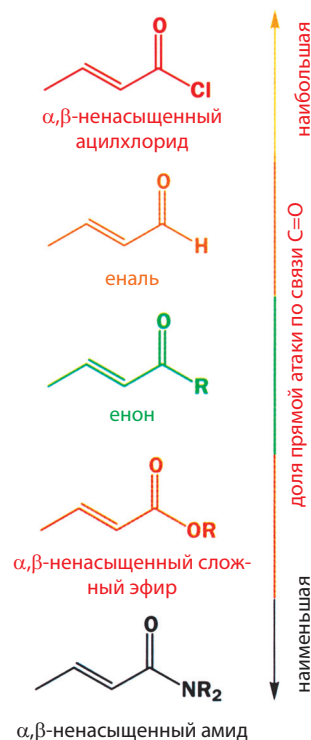
В гл. 13 мы вернемся к проблеме кинетического и термодинамического контроля и проанализируем скорости и энергии конкурирующих процессов более подробно, а в данной главе приведем еще один пример реакции, где термодинамический контроль обеспечивает образование продукта сопряженного присоединения. Обратите внимание на температуру реакции!



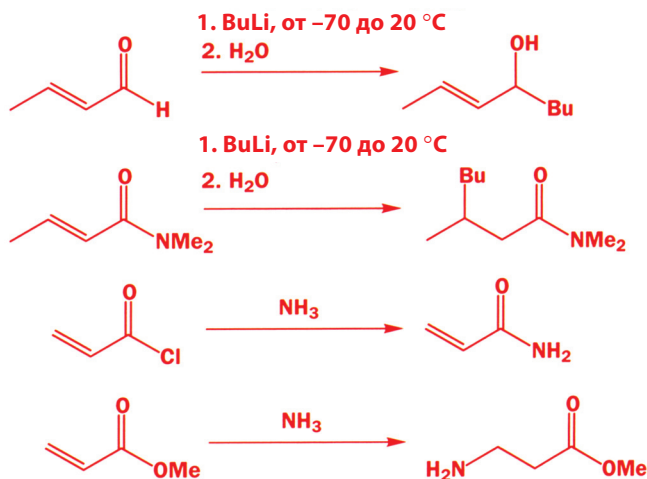
### Структурные факторы

Не все реакции присоединения по карбонильной группе обратимы. Например, присоединение металлоорганических реагентов – необратимый процесс. В таких случаях направление атаки нуклеофила определяется только относительной реакционной способностью двух конкурирующих атомов: чем выше реакционная способность карбонильной группы, тем больше доля продукта прямой атаки по связи  $C=O$ . Как вы увидите в гл. 12, наиболее реакционноспособными являются карбонильные группы, в которых отсутствует сопряжение с атомами O или N (это сопряжение имеется в сложных эфирах и амидах). Поэтому наибольшей активностью обладают ацилхлориды и альдегиды. В общем доля прямой атаки по карбонильной группе увеличивается в соответствии с рядом изменения реакционной способности, который приведен на полях.

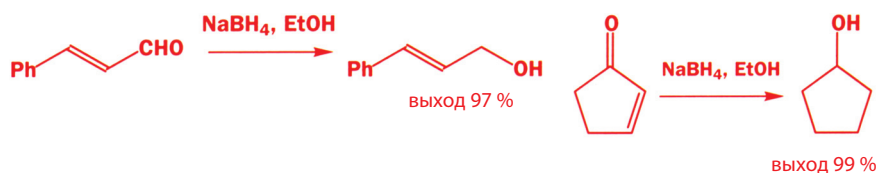
Сравним теперь реакции присоединения бутиллития к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным альдегиду и амиду. Обе эти реакции необратимы. BuLi атакует более реакционноспособную карбонильную группу альдегида, но предпочтительно вступает в реакцию сопряженного присоединения при взаимодействии с менее



активным амидом. Аналогично аммиак реагирует с ацилхлоридом с образованием амида (детали см. в гл. 12), который является продуктом прямой атаки на карбонильную группу, в то время как сложный эфир вступает в реакцию сопряженного присоединения с образованием соответствующего амина.

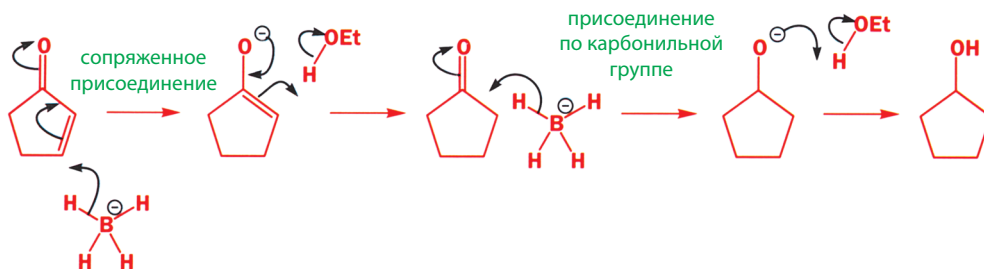


Борогидрид натрия – нуклеофил, восстанавливающий, как уже было показано ранее, простые альдегиды и кетоны в спирты. С  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными альдегидами он обычно реагирует аналогичным образом, образуя спирты в результате прямой атаки по карбонильной группе.

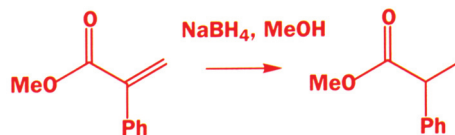


■ Эта реакция, а также факторы, контролирующие восстановление связей  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{C}=\text{C}$ , более подробно обсуждаются в гл. 24 (т. 2).

Для кетонов, однако, обычный результат восстановления показан справа на схеме, причем борогидрид восстанавливает не только карбонильную группу, но также и двойную связь. Фактически первой по механизму сопряженного присоединения восстанавливается именно двойная связь, и только после этого происходит присоединение по карбонильной группе.



Для сложных эфиров и других менее реакционноспособных карбонильных соединений наблюдается только сопряженное присоединение.

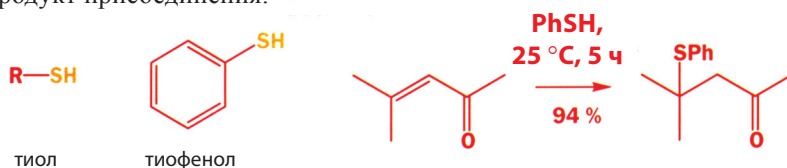




Пространственные затруднения также играют важную роль: чем больше заместителей содержит  $\beta$ -атом углерода, тем менее эффективно протекает атака нуклеофила по этому атому. В то же время существует немало примеров того, что нуклеофилы вступают в реакцию сопряженного присоединения даже с соединениями,  $\beta$ -атом углерода которых сильно пространственно перегружен.

### Природа нуклеофила: мягкий или жесткий

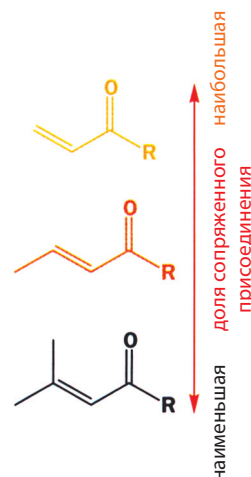
Из числа нуклеофилов, склонных вступать в реакцию сопряженного присоединения, особо следует выделить **тиолы**, серные аналоги спиртов. В приведенном ниже примере нуклеофилом является тиофенол (фенол, в котором атом O заменен на S). Замечательно, что в этом случае не требуется ни кислотный, ни основной катализатор (в отличие от реакции присоединения спирта), и в мягких реакционных условиях с выходом 94 % образуется продукт присоединения.



Почему тиолы – такие хорошие нуклеофилы в реакциях сопряженного присоединения, хотя они не столь активны в реакциях прямого присоединения по группе  $C=O$ ? Для того чтобы объяснить это, вернемся к некоторым идеям, обсуждавшимся в гл. 5. Напомним, что ход реакций между нуклеофилами и электрофилами контролируется двумя взаимосвязанными типами взаимодействий: электростатическим притяжением между положительным и отрицательным зарядами и орбитальным перекрыванием между ВЗМО нуклеофила и НСМО электрофила. Для протекания реакции с высокой эффективностью необходимо, чтобы оба взаимодействия были достаточно сильными. Но иногда реакционная способность преимущественно определяется только одним из них. Какой из двух факторов – электростатический (зарядовый) или орбитальный контроль – преобладает, зависит от природы участвующих в реакции нуклеофила и электрофила. В реакциях нуклеофилов с небольшими электроотрицательными атомами (например, O или Cl) **обычно более важным является зарядовый (электростатический) контроль**. Напротив, в реакциях нуклеофилов с большими атомами (атом серы в тиоле, а также атомы P, I, Se) преимущественный вклад вносит орбитальный контроль. Для описания этих двух типов реагентов используются термины «жесткий» и «мягкий». **Жесткими нуклеофилами** обычно являются нуклеофилы, в которых реакционным центром является атом элемента из второго периода периодической системы. Они характеризуются высокой плотностью заряда на атакующем атоме. В **мягких нуклеофилах** реакционным центром является атом из третьего или одного из последующих периодов периодической системы. Такие нуклеофилы либо незаряжены, либо реакционным центром в них будет большой атом с диффузными орбиталями высокой энергии.

В табл. 10.1 приведены некоторые нуклеофилы; они разделены на три группы: жесткие, мягкие и группа, занимающая промежуточное положение между ними. Не пытайтесь заучить их! Сначала надо понять, какие свойства нуклеофила определяют его положение в этой таблице. Реакции большинства из этих нуклеофилов нам еще не встречались. Наиболее важные нуклеофилы выделены в табл. 10.1 **жирным шрифтом**.

■ Концепция пространственных затруднений обсуждалась в гл. 6.



**Таблица 10.1. Жесткие и мягкие нуклеофилы**

Жесткие нуклеофилы	Пограничные нуклеофилы	Мягкие нуклеофилы
$F^-$ , $OH^-$ , $RO^-$ , $SO_4^{2-}$ , $Cl^-$	$N_3^-$ , $CN^-$	$I^-$ , $RS^-$ , $RSe^-$ , $S^{2-}$
$H_2O$ , $ROH$ , $ROR'$ , $RCOR'$	$RNH_2$ , $RR'NH$	$RSN$ , $RSR'$ , $R_3P$
$NH_3$ , $RMgBr$ , $RLi$	$Br^-$	алкены, ароматические соединения

На мягкие и жесткие можно разделить не только нуклеофилы, но и электрофилы. Например,  $H^+$  – очень жесткий электрофил, поскольку он заряжен, а размер его очень мал. Напротив,  $Br_2$  – это мягкий электрофил; он незаряжен, а его орбитали диффузны. Ранее вы видели, что  $Br_2$  реагирует с алкенами. В гл. 5 мы объясняли, что эта реакция обусловлена исключительно орбитальными взаимодействиями, поскольку электростатическое взаимодействие здесь невозможно. Атом углерода карбонильной группы представляет собой жесткий электрофил, поскольку вследствие поляризации связи  $C=O$  он несет частичный положительный заряд. Важно, что в общем случае жесткие нуклеофилы предпочитают реагировать с жесткими электрофилами, а мягкие нуклеофилы – с мягкими электрофилами. Например, вода (жесткий электрофил) реагирует с альдегидами (жесткими электрофилами) с образованием 1,1-диолов в реакции, ход которой контролируется электростатическим притяжением. В то же время вода не реагирует с бромом (мягким электрофилом). Напротив, бром реагирует с алкенами, а вода – нет. Это только общий принцип, и можно найти множество примеров, когда жесткие частицы реагируют с мягкими, а мягкие с жесткими. Тем не менее эта качественная концепция очень полезна, и к ней мы еще вернемся.

### • Реакционная способность жестких и мягких частиц

- Реакции жестких частиц определяются зарядами и электростатическими эффектами.
- Реакции мягких частиц определяются орбитальными эффектами.
- Жесткие нуклеофилы предпочитают реагировать с жесткими электрофилами.
- Мягкие нуклеофилы предпочитают реагировать с мягкими электрофилами.

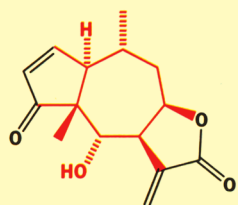
Как все это связано с сопряженным присоединением тиолов? Необычность  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений заключается в том, что они имеют два электрофильных центра, причем один из них является жестким, а второй – мягким. Карбонильная группа характеризуется большим положительным зарядом на карбонильном атоме углерода, поэтому она предпочитает реагировать с жесткими нуклеофилами, например с литийорганическими соединениями или реактивами Гриньяра, которые имеют значительный отрицательный заряд на реагирующем атоме углерода. Напротив,  $\beta$ -атом углерода  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной карбонильной системы не имеет существенного положительного заряда, но вносит большой вклад в  $\pi$ -СМО и, следовательно, является мягким электрофильным центром. По нему должны преимущественно протекать реакции с мягкими нуклеофилами, например с тиолами.

### • Жесткие/мягкие нуклеофилы и конкуренция прямого и сопряженного присоединения

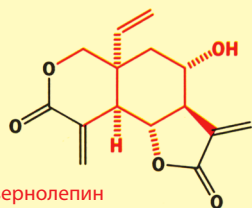
- Жесткие нуклеофилы преимущественно реагируют по карбонильному атому углерода енона (жесткий электрофил).
- Мягкие нуклеофилы преимущественно реагируют по  $\beta$ -атому углерода енона (мягкий электрофил), что ведет к сопряженному присоединению.

### Противораковые препараты, действие которых основано на сопряженном присоединении тиолов

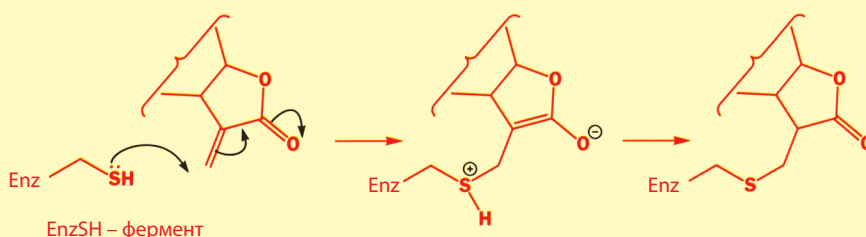
Действие различных противораковых препаратов основано на разных биохимических механизмах. Но оно обычно направлено на подавление процессов, которые обуславливают очень быстрое размножение раковых клеток. Действие одного класса таких препаратов основано на том, что они атакуют ДНК-полимеразу – фермент, который осуществляет копирование ДНК для новых клеток. В качестве примера таких лекарств приведем геленалин и вернолепин. В структуре каждого из них присутствуют два  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных фрагмента. Биохимия – та же химия, но ее процессы протекают в очень маленьких колбах – в клетках. Реакция между ДНК-полимеразой и данными лекарственными препаратами представляет собой типичную реакцию сопряженного присоединения тиола (группа SH одного из цистеиновых остатков фермента) к ненасыщенной карбонильной группе. Реакция необратима и полностью блокирует работу фермента.



геленалин

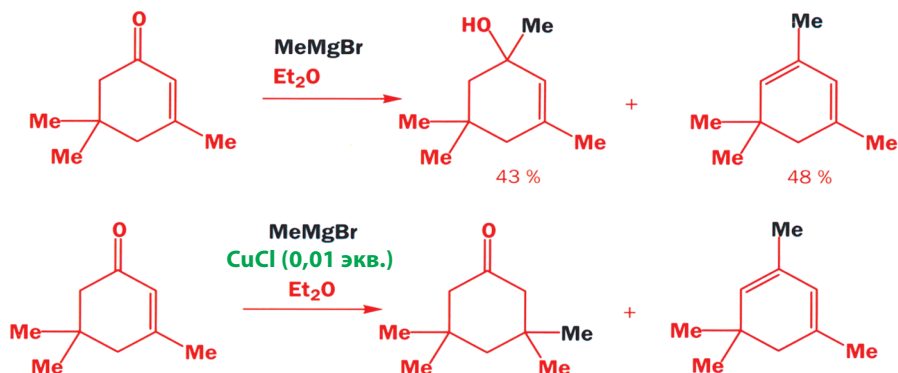


вернолепин



### Соли меди(I) кардинально меняют поведение металлоорганических реагентов

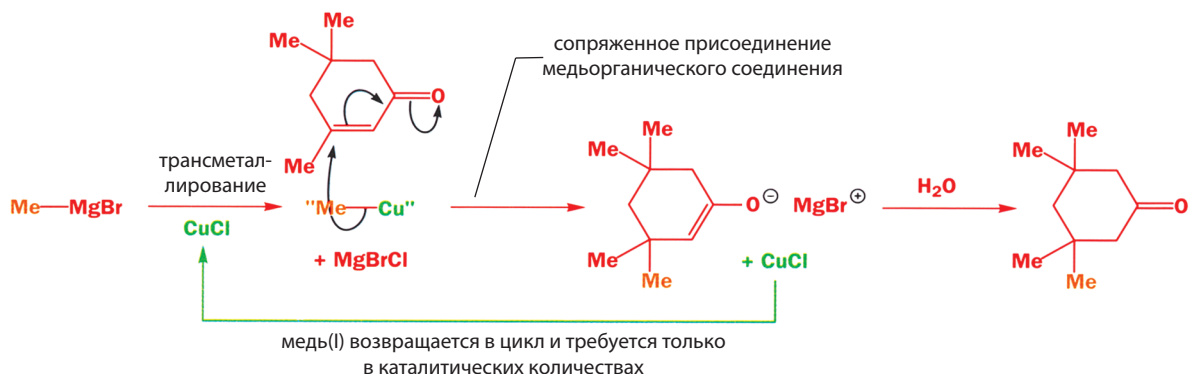
Реактивы Гриньяра присоединяются напрямую по карбонильной группе  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов и кетонов с образованием аллиловых спиртов. Выше было приведено несколько примеров такой реакции. Этот результат можно объяснить тем, что жесткие реактивы Гриньяра предпочитают атаковать более жесткий электрофильный центр (атом C связи  $C=O$ ), а не более мягкий центр ( $\beta$ -углерод связи  $C=C$ ). Далее приведен еще один пример – присоединение  $MeMgBr$  к непредельному циклическому кетону с образованием аллилового спирта. Кроме аллилового спирта, в реакции образуется некоторое количество диена – продукта дегидратации (отщепления молекулы воды) образовавшегося аллилового спирта. Та же реакция при добавлении очень малого количества ( $\sim 0,01$  экв., т. е. 1 %) хлорида меди(I) протекает иначе. Медь оказывает драматическое влияние на направление реакции: в ее присутствии реактив Гриньяра вступает в реакцию сопряженного присоединения, причем в этом случае образуется лишь очень малое количество диена.



Медьорганические соединения представляют собой более мягкие нуклеофилы, чем реактивы Гриньяра, поскольку медь – менее электроположительный элемент, чем магний. Следовательно, связь C–Cu менее поляризована, чем связь C–Mg. Это означает, что частичный отрицательный заряд на атоме углерода в медьорганическом соединении меньше, чем в реактиве Гриньяра. Электроотрицательности: Mg 1,3; Cu 1,9.

### Медьорганические соединения вступают в реакцию сопряженного присоединения

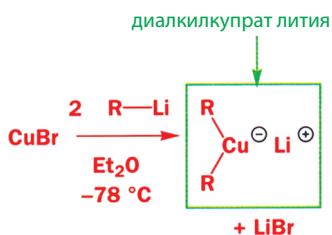
Действие соли меди основано на реакции трансметаллирования, в которую она вступает с реактивом Гриньяра, образуя в результате медьорганическое соединение. Медьорганические соединения – более мягкие нуклеофилы, чем реактивы Гриньяра, поэтому они вступают в реакцию сопряженного присоединения по более мягкому электрофильному центру – β-углероду двойной связи C=C. После того как медьорганическое соединение прореагировало, выделившаяся при этом соль меди вновь вступает в реакцию трансметаллирования с реактивом Гриньяра, и этот цикл повторяется многократно. Поэтому требуются только каталитические количества соли меди.



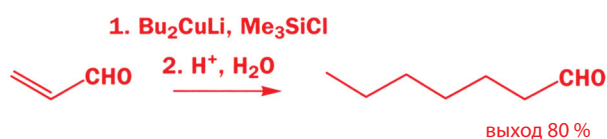
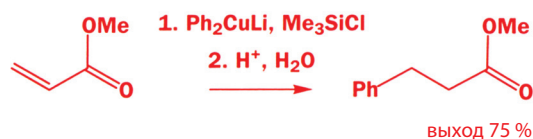
Мы уже обсуждали реакции трансметаллирования в гл. 9.

Как и в случае литийорганических реагентов, о которых говорилось в гл. 9, точная структура этих диалкилкупратов сложнее, чем следует из приведенной здесь формулы. По-видимому, они представляют собой тетрамеры (четыре молекулы  $\text{R}_2\text{CuLi}$ , соединенные вместе), но ради простоты мы рисуем их в виде мономера.

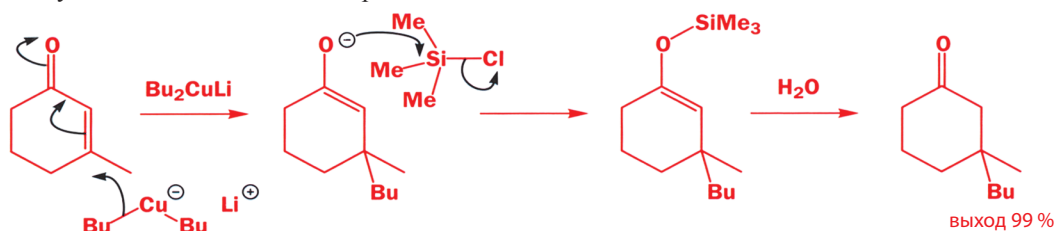
Медьорганическое соединение на этой схеме изображено как «Me–Cu», поскольку точная его структура неизвестна. Существуют другие более изученные медьорганические реагенты, которые также вступают в реакции сопряженного присоединения. Простейшее из них образуется при взаимодействии двух эквивалентов литийорганического соединения с одним эквивалентом соли меди(I), например CuBr, в эфире или ТГФ при низких температурах. Получающийся диалкилкупрат лития ( $\text{R}_2\text{CuLi}$ ) нестабилен и должен немедленно использоваться в последующей реакции.



Присоединение диалкилкупрата лития к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам происходит намного легче, если к реакционной смеси добавить триметилхлорсилан. Вскоре мы объясним эффект добавления силлилхлорида, но сначала приведем еще два примера присоединения диалкилкупратов лития.



Хлорсилан реагирует с отрицательно заряженным интермедиатом, образующимся в ходе реакции сопряженного присоединения. Продукт реакции с хлорсиланом превращается в карбонильное соединение в результате добавления в реакционную смесь воды по окончании реакции. Ниже приведен возможный механизм реакции  $\text{Bu}_2\text{CuLi}$  и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона в присутствии  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ . Первую стадию этой реакции вы уже знаете, но вторая стадия – это новая для вас реакция. Но она не покажется необычной, если вы вспомните, о чем шла речь в гл. 5. Ясно, что атом кислорода является нуклеофильным центром, а атом кремния – электрофильным. Новая связь образуется между O и Si, что показано на схеме стрелкой. Кремнийсодержащий продукт называют **силиловым эфиром енола**. В последующих главах мы не раз встретимся с этими соединениями и обсудим их свойства более подробно.



## Закключение

Итак, суммируем факторы, контролирующие два направления присоединения к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединениям. Мы еще вернемся к обсуждению реакций сопряженного присоединения: в гл. 23 будут рассмотрены электрофильные алкены, в которых связь  $\text{C}=\text{C}$  сопряжена с функциональными группами, отличными от  $\text{C}=\text{O}$ , а в гл. 29 – особый класс нуклеофилов, называемый енолят-ионами.

### • Суммируем результаты

Условия реакции (для обратимого присоединения)

Структура  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного соединения

Тип нуклеофила

Металлоорганическое соединение

**Условия, предпочтительные для сопряженного присоединения**

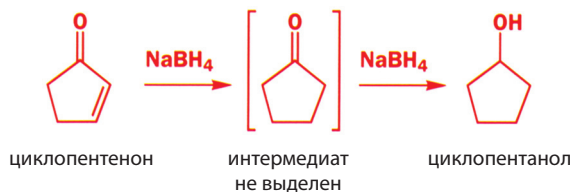
- Термодинамический контроль: высокая температура, длительное время реакции
- Низкая реакционная способность группы  $\text{C}=\text{O}$  (амиды, сложные эфиры)
- Отсутствие пространственных затруднений при  $\beta$ -атоме углерода
- Мягкие нуклеофилы
- Медьорганические соединения или добавка каталитических количеств  $\text{Cu(I)}$

**Условия, предпочтительные для прямой атаки по  $\text{C}=\text{O}$**

- Кинетический контроль: низкая температура, короткое время реакции
- Высокая реакционная способность группы  $\text{C}=\text{O}$  (альдегиды, ацилхлориды)
- Пространственные затруднения при  $\beta$ -атоме углерода
- Жесткие нуклеофилы
- Литийорганические соединения, реактивы Гриньяра

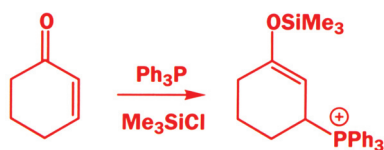




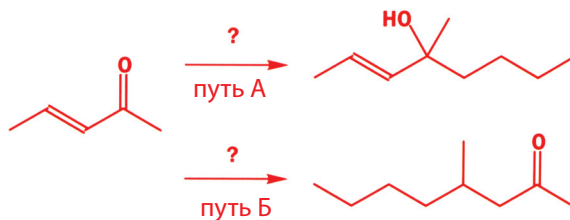


Предложите альтернативную схему восстановления циклопентенона в цикlopентанол. Почему приведенная здесь схема правильна, а альтернативная – нет?

11. Предложите механизм приведенной реакции. Почему в этом случае сопряженное присоединение происходит быстрее, чем прямая атака по группе  $C=O$ ? Почему продукт реакции нарисован как катион? Если в действительности эта молекула является солью, что в данном случае является противоионом?



12. Как, подобрав подходящий реагент, можно провести эту реакцию по пути А (продукт прямой атаки по связи  $C=O$ )? Как осуществить сопряженное присоединение (путь Б)?





### Возвращаясь к прочитанному

- Рентгеноструктурный анализ, масс-спектрометрия, ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ИК-спектроскопия (гл. 3)

### Обсуждаемые проблемы

- Знакомство с протонным магнитным резонансом (ЯМР  $^1\text{H}$ )
- Сравнение методов ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$
- Информация для установления структуры неизвестной молекулы, получаемая из констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$

### Заглядывая вперед

- Использование спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  совместно с другими методами для быстрого определения структуры (гл. 15)
- Использование спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  для детального исследования стереохимии молекул (гл. 32)
- Поскольку спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  как самый важный метод определения структуры используется в большинстве разделов книги, то перед дальнейшим чтением рекомендуется понять содержание этой главы

■ Трезубец в руках исследователя: спектроскопия ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ИК-спектроскопия и масс-спектрометрия.

► ЯМР  $^1\text{H}$  и ПМР – взаимозаменяемые сокращения, хотя в современной литературе чаще используется первое. «Протоном» химики часто называют не только частицу  $\text{H}^+$ , но и ядра атомов водорода в органических молекулах. В этом смысле в данной главе он и используется.

## Различия между углеродным и протонным ЯМР

В гл. 3 мы использовали спектроскопию ЯМР  $^{13}\text{C}$  как один из трех методов для определения молекулярной структуры. Но в конце той главы нам пришлось признать, что знакомство с наиболее важным методом – ЯМР  $^1\text{H}$  (ПМР) – откладывается, так как он сложнее, чем ЯМР  $^{13}\text{C}$ . В данной главе мы попробуем преодолеть эти сложности. Узнав, насколько замечателен и могуч метод ЯМР  $^1\text{H}$ , этот основной инструмент химиков в определении структур молекул, вы поймете, что трудности преодолевали не зря.

ЯМР  $^1\text{H}$  отличается от ЯМР  $^{13}\text{C}$  рядом особенностей:

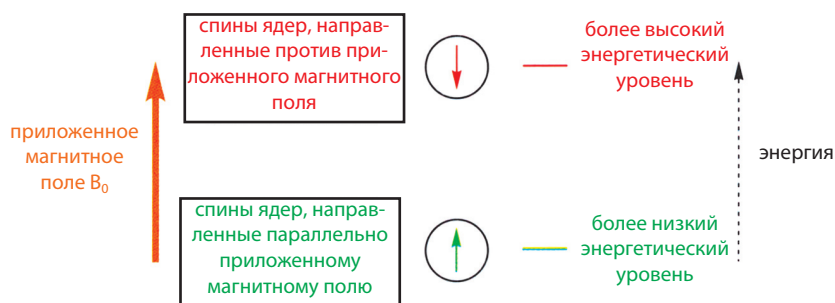
- $^1\text{H}$  – основной изотоп водорода (природное содержание 99,985 %), в то время как  $^{13}\text{C}$  – изотоп с минимальным содержанием (1,1 %)
- В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  всегда сохраняется тонкая структура сигналов, обусловленная магнитным взаимодействием между протонами (спин-спиновым взаимодействием), которая дает ценную информацию о структуре молекулы. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  обычно записывают в режиме двойного резонанса, подавляя спин-спиновое взаимодействие ядер  $^{13}\text{C}$  с протонами. Вследствие этого все сигналы в спектре имеют вид синглетов. Поскольку природное содержание ядер  $^{13}\text{C}$  очень мало, то количество молекул, в которых присутствуют два таких ядра, ничтожно. В результате спин-спиновое взаимодействие между ядрами  $^{13}\text{C}$  в обычных спектрах не наблюдается.
- ЯМР  $^1\text{H}$  – метод количественный. Интегральная интенсивность сигнала (площадь под пиком) всегда пропорциональна числу протонов. Интенсивность сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , записанных при подавлении спин-спинового взаимодействия с протонами, зависит от нескольких

факторов, а поэтому она не всегда точно пропорциональна числу ядер. Для количественного анализа с использованием спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  используются специальные режимы регистрации спектров.

- Значения химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  часто содержат больше структурной информации, чем в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

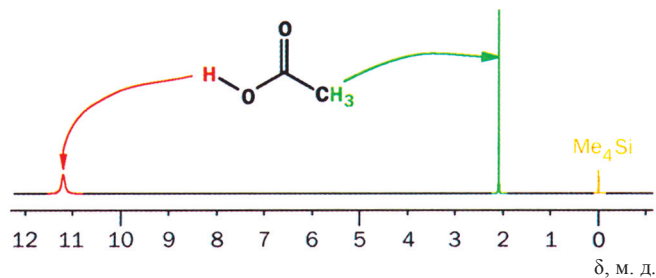
Теперь подробно рассмотрим каждое из этих положений и более полно расскажем о спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ . Остальные виды спектроскопии, конечно, сохраняют свое значение.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрируют так же, как и спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Для того чтобы возбудить переходы между энергетическими уровнями, соответствующими разным спиновым состояниям ядер, используют радиоволны, но теперь эти ядра – протоны, а не  $^{13}\text{C}$ . Ядерный спин протонов равен  $1/2$ , поэтому во внешнем магнитном поле для них возможны два различных по энергии состояния: с направлением спина параллельно внешнему полю и антипараллельно ему (рис. 11.1).



**Рис. 11.1.** Ориентация ядерного спина во внешнем магнитном поле.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  похожи на спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Химические сдвиги на шкале увеличиваются справа налево, и нулевое значение химического сдвига приписано сигналу того же стандартного вещества –  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Можно заметить, что протяженность шкалы в ЯМР  $^1\text{H}$  гораздо меньше и составляет около 10 м. д. вместо 200 м. д. для углерода. Протяженность шкалы определяется диапазоном изменений химических сдвигов под влиянием экранирования ядер окружающими их электронами. Очевидно, что вариации электронной плотности для ядра водорода, электронная оболочка которого может вместить только 2 электрона, не могут быть столь же большими, как для ядер углерода, в валентной оболочке которого 8 электронов. На рис. 11.2 показан простой спектр ЯМР  $^1\text{H}$ .



**Рис. 11.2.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  уксусной кислоты.

### ► Пример неприменимости спектроскопии ЯМР $^1\text{H}$

В гл. 3 мы уже встречались с метоксатином (брутто-формула  $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_9$ ), в молекуле которого только 6 протонов. Поэтому спектр ЯМР  $^1\text{H}$  дает мало информации об этой структуре, и его строение удалось установить с помощью ЯМР  $^{13}\text{C}$  и рентгеноструктурного анализа. В молекуле имеется четыре группы OH и NH (которые лучше проявляются в спектре ИК) и только два протона связаны с атомами углерода. Такие протоны лучше всего обнаруживаются методом ЯМР  $^1\text{H}$ . К счастью, большинство органических соединений содержит гораздо большее число протонов.



► Для ядра со спиновым квантовым числом / число возможных энергетических состояний в магнитном поле  $2I+1$ .

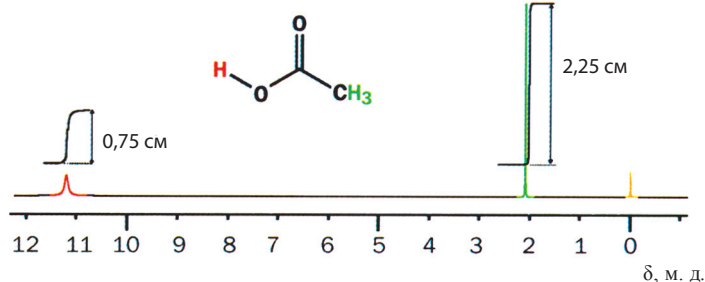
► Шкала 10 м. д. – это не просто пропорционально уменьшенная шкала спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрируют при совершенно других частотах.

## Интегрирование в ЯМР $^1\text{H}$ указывает число атомов водорода, дающих каждый сигнал

Химический сдвиг 12 атомов водорода четырех одинаковых метильных групп в  $\text{Me}_4\text{Si}$  по определению приравнен нулю. В кислоте с карбоксильной группой связана метильная группа. Ее протоны несколько дезэкранированы, и их сигнал имеет химический сдвиг  $\delta$  около 2 м. д. Протон карбоксильной группы дезэкранирован очень сильно, и его сигнал имеет  $\delta$  11,2 м. д. Причина дезэкранирования протона группы  $\text{COOH}$  и ее высокой кислотности – поляризация связи  $\text{O-H}$  вследствие смещения электронной плотности к кислороду. До сих пор все происходит, как в спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Теперь об отличиях. Отметим, что отношение высот пиков в спектре уксусной кислоты составляет примерно 3:1 и совпадает с отношением числа протонов в двух группах. В действительности нужно сравнивать не высоты пиков, а интегральные интенсивности сигналов (ограниченные их контурами площади), которые точно пропорциональны числу протонов. Обычно проводят электронное интегрирование спектра ЯМР  $^1\text{H}$  и вместе со спектром записывают его интегральную кривую в виде ступенчатой линии над сигналами. Высота каждой ступеньки пропорциональна площади соответствующего сигнала, как показано на рис. 11.3.

Измерив высоты ступенек линейкой, можно определить, какое количество протонов соответствует каждому сигналу. Установив атомный состав из масс-спектра, далее можно провести отнесение протонов разных типов. В рассматриваемом спектре уксусной кислоты высоты сигналов равны 0,75 и 2,25 см, и их отношение составляет 1:3. Брутто-формула  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$  дает общее число протонов 4H, сигналы соответствуют 1H и 3H.

■ Недостаточно просто измерять относительные высоты сигналов, потому что, как в данном случае, они могут иметь разную ширину. Нужно измерять площади под сигналами, т. е. их интегральные интенсивности.



**Рис. 11.3.** Интегрирование сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ .

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  1,4-диметоксибензола (рис. 11.4) присутствуют два сигнала с отношением интенсивностей 3:2. Из брутто-формулы  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$  следует, что отношение должно быть 6:4. Отнесение сигналов в спектре ПМР требует такого же внимания к симметрии молекулы, как и случае спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

В спектре, приведенном на рис. 11.5, можно провести отнесение сигналов, измерив высоты ступенек на кривой интегрирования. В структуре имеется 6 протонов двух эквивалентных метильных групп ( $\text{CMe}_2$ ), 3 протона одной метильной группы, 1 протон гидроксильной группы, 2 протона  $\text{CH}_2$  группы, соседней с  $\text{OH}$ , и, наконец, 4 протона фрагмента  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , расположенного между атомами кислорода в пятичленном цикле.

При регистрации спектров ЯМР  $^1\text{H}$  органические соединения обычно растворяют в дейтерохлороформе ( $\text{CDCl}_3$ ). В его молекуле атом водорода замещен на дейтерий. Спектр можно записать и для раствора в  $\text{CHCl}_3$ , но тогда в нем появится очень интенсивный сигнал от протонов растворителя, на фоне которого можно потерять сигналы растворенного вещества, если его

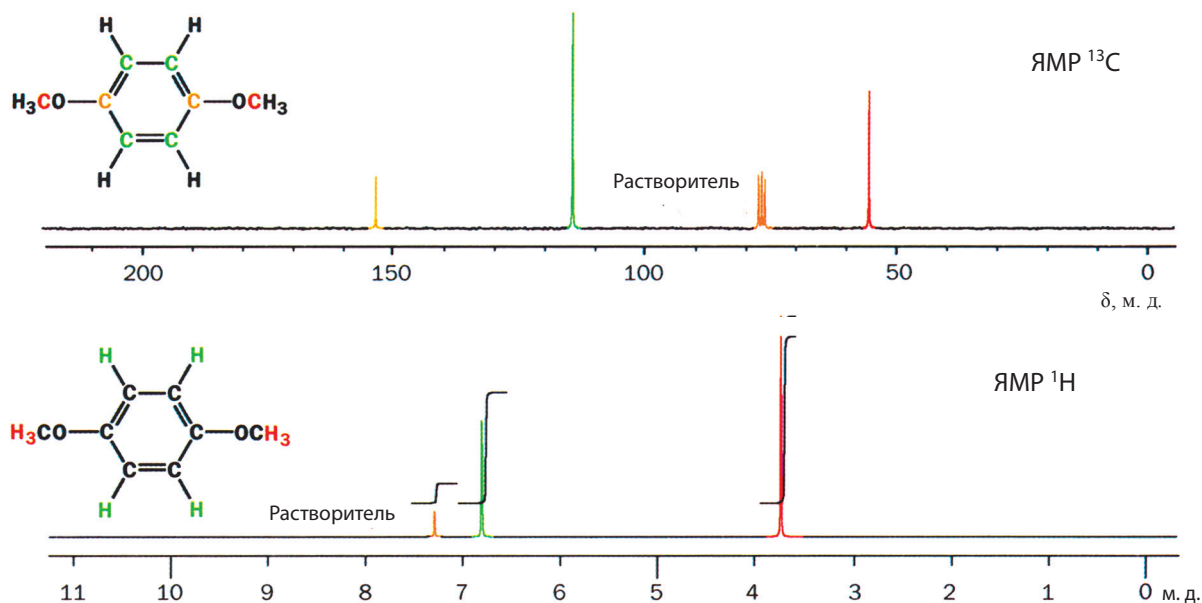


Рис. 11.4. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  1,4-диметоксибензола.

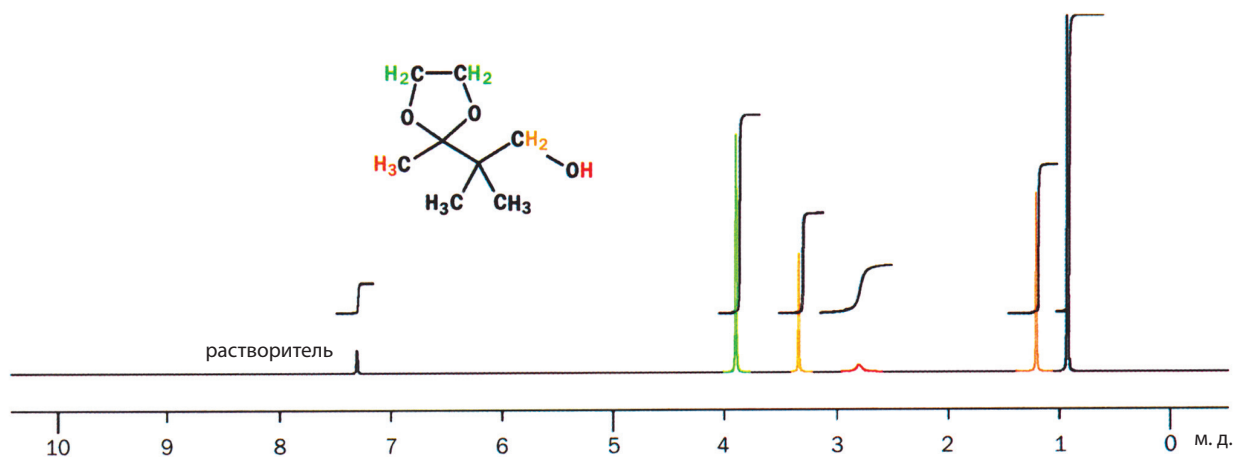


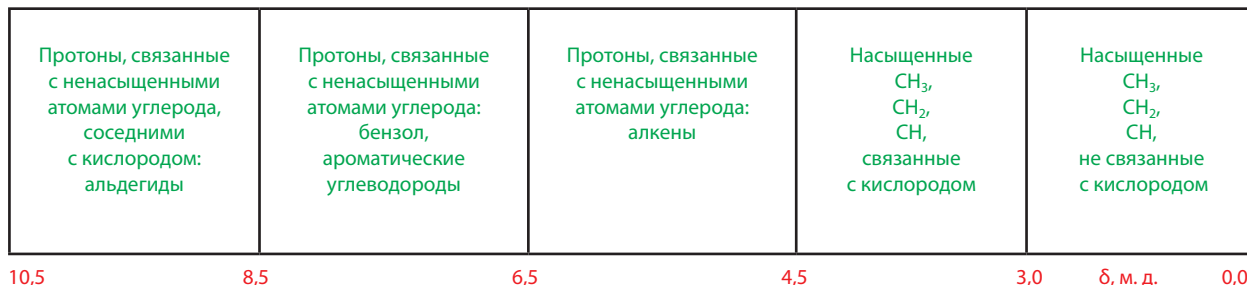
Рис. 11.5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (2-метил-2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-1-пропанола.

концентрация мала. Ведь интенсивность сигнала пропорциональна числу протонов данного типа в образце. Применение  $\text{CDCl}_3$  позволяет получать спектры ЯМР  $^1\text{H}$  без сигналов лишних протонов. В продаже имеются и многие другие дейтерированные растворители.

## Характеристические области химических сдвигов в спектрах ЯМР $^1\text{H}$

Интегрирование дает ценную и полезную информацию, но еще важнее понять причины возникновения химических сдвигов протонов в разных структурных окружениях в молекулах. В последнем примере наблюдается

заметное сходство со спектрами ЯМР  $^{13}\text{C}$ : сигналы протонов у насыщенных атомов углерода, связанных с кислородом, смещены в слабое поле к большим величинам  $\delta$  (здесь 3,3 и 3,9 м. д.). Другие характеристические области химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  также в общих чертах схожи с наблюдаемыми для ядер  $^{13}\text{C}$  (рис. 11.6).

Me<sub>4</sub>Si

**Рис. 11.6.** Характеристические области химических сдвигов спектра ЯМР  $^1\text{H}$ .

▶ В этом разделе много чисел, химических сдвигов и разностей между ними. Они необходимы для того, чтобы показать основные закономерности в изменении химических сдвигов протонов на экспериментальных фактах. Не стоит специально запоминать все эти числа. Они есть в таблицах в конце гл. 15.

В этих областях находятся сигналы протонов, присоединенных к углероду. Сигналы протонов, присоединенных к O или N, могут проявляться почти в любой области спектра. Интервалы сигналов C–H близки и в значительной степени перекрываются. Эту схему можно использовать в качестве основного ориентира, но необходимо более подробно проанализировать факторы, от которых зависят химические сдвиги протонов, поскольку таких факторов больше, чем в случае ядер  $^{13}\text{C}$ . Рассмотрим каждый тип протонов более детально и исследуем происхождение конкретных химических сдвигов. Важно понять их природу. Можно, конечно, просто заучить типичные значения химических сдвигов наизусть, но от этого будет мало пользы.

## Спектры ЯМР $^1\text{H}$ насыщенных соединений

### Химические сдвиги связаны с электроотрицательностью заместителей

Начнем с насыщенных соединений. Из данных табл. 11.1 очевидно, что сигналы протонов метильных групп по мере увеличения электроотрицательности связанных с ними заместителей смещаются в область слабого поля.

Если в качестве заместителей выступают одноатомные группы, их эффекты очевидны и более или менее аддитивны. Если последовательно замещать атомы водорода при углероде электроотрицательными атомами хлора, то электронная плотность постепенно смещается от углерода к ним, а ядра углерода и связанные с ними оставшиеся атомы водорода в той же степени дезэкранируются.

▶ Два соединения – дихлорметан (хлористый метилен  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ) – обычно используют в качестве растворителей. Вы запомните их химические сдвиги, рассмотрев большое число спектров ЯМР  $^1\text{H}$ .

**Таблица 11.1.** Влияние электроотрицательности заместителей

Атом	Электроотрицательность	Соединение	Химический сдвиг в ЯМР $^1\text{H}$ , м. д.
Li	1,0	$\text{CH}_3\text{--Li}$	–1,94
Si	1,9	$\text{CH}_3\text{--SiMe}_3$	0,0
N	3,0	$\text{CH}_3\text{--NH}_2$	2,41
O	3,4	$\text{CH}_3\text{--OH}$	3,50
F	4,0	$\text{CH}_3\text{--F}$	4,27
		$\text{CH}_3\text{Cl}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$
		3,06	5,30
		24,9	54,0
		77,2	
		Химический сдвиг в ЯМР $^{13}\text{C}$ , м. д.	

## Химические сдвиги в спектрах ЯМР $^1\text{H}$ несут информацию об электронных эффектах

В действительности химические сдвиги и электроотрицательность коррелируют не всегда. Ключевым свойством является смещение электронной плотности, и электроноакцепторная сила заместителя в целом определяется по отношению к атомам углерода и водорода в СН-фрагментах скелета. Но метильные группы, присоединенные к одному элементу, например азоту, имеют различающиеся химические сдвиги в зависимости от того, является ли этот азот аминным (для  $\text{CH}_3 - \text{NH}_2$   $\delta_{\text{H}}$   $\text{CH}_3$ -группы 2,41 м. д.) или входит в состав нитрогруппы (для  $\text{CH}_3 - \text{NO}_2$   $\delta_{\text{H}} = 4,33$  м. д.). Нитрогруппа – гораздо более сильный акцептор электронной плотности, чем аминогруппа.

В первую очередь нам нужны не столько детальные корреляции, сколько руководство для быстрой ориентировки в спектре. Вот самое простое из них: все функциональные группы, за исключением очень сильных электроноакцепторных групп, смещают сигналы метильных групп от 1 м. д. (где они находятся, если не присоединены к функциональной группе) до 2 м. д. Очень сильные электроноакцепторные группы смещают эти сигналы до 3 м. д.

Химический сдвиг обозначается буквой  $\delta$ . Необходимо различать обозначения этой величины в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Символ  $\delta_{\text{H}}$  используется в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , а символ  $\delta_{\text{C}}$  – в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

### • Приближенные значения химических сдвигов метильных групп

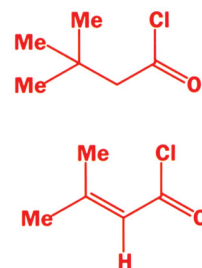
Электроноакцепторные функциональные группы отсутствуют	Сравнительно слабые электроноакцепторные функциональные группы X	Более сильные электроноакцепторные функциональные группы X
(сигналы Me-группы около 1 м. д.)	(сигналы MeX-группы около 2 м. д. (смещение на 1 м. д.))	(сигналы MeX-группы около 3 м. д. (смещение на 2 м. д.))
Ароматические кольца, алкены, алкины	Карбонильные группы: кислоты ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), сложные эфиры ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), кетоны ( $\text{COR}$ ), нитрилы ( $\text{CN}$ ), амины ( $\text{NHR}$ ) сульфиды ( $\text{SR}$ )	Кислородсодержащие группы: простые эфиры ( $\text{OR}$ ), сложные эфиры ( $\text{OCOR}$ ) амиды ( $\text{NHCOR}$ ) сульфоны ( $\text{SO}_2\text{R}$ )

Поскольку нет соответствия этих данных с атомными электроотрицательностями, рассмотрим смещения сигналов как удобную меру электроноакцепторности рассматриваемой группы. С этой точки зрения можно сказать, что спектры ЯМР  $^1\text{H}$  несут химическую информацию. Среди самых больших химических сдвигов для сигналов метильной группы находится вызываемый нитрогруппой сдвиг до 3,43 м. д. Он по крайней мере в два раза больше, чем сдвиг, вызываемый карбонильной группой. Это позволяет сделать важный для химии вывод: когда нужно уменьшить электронную плотность, одна нитрогруппа стоит двух карбонильных. Нам уже известно, что электроноакцепторные свойства и кислотность связаны (гл. 8), а в последующих главах мы покажем, что устойчивость карбанионов, стабилизированных карбокси-, нитро-, сульфо- и другими электроноакцепторными группами, коррелирует с химическими сдвигами в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ .

### Метильные группы дают информацию о структуре молекул

Маловероятно, что простая метильная группа может рассказать много важного о молекулярной структуре, но это именно так. Рассмотрим спектры ЯМР  $^1\text{H}$  четырех простых соединений, содержащих метильные группы. Первые два изображенные соединения – хлорангидриды кислот.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  первого соединения при  $\delta_{\text{H}}$  1,10 м. д. наблюдается один сигнал от 9 метильных протонов. Это означает, что все протоны в каждой

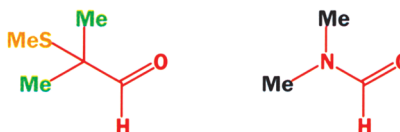
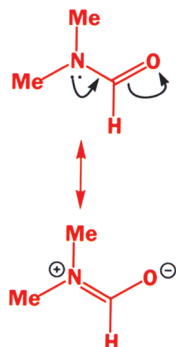




► Вращение относительно простых связей происходит обычно очень быстро (встречаются исключения); вращение относительно двойных связей отсутствует. Этот вопрос обсуждался в гл.7.

метильной группе эквивалентны и все три метильные группы в *трет*-бутильной (*t*-Bu, Me<sub>3</sub>C-) группе одинаковы. Эквивалентность обусловлена быстрым (свободным) вращением вокруг простых связей C–C в группах как CH<sub>3</sub>–C, так и (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C–C. Хотя в любой момент структурные окружения атомов водорода внутри каждой метильной группы или в разных метильных группах в *трет*-бутильной группе могут различаться, быстрое вращение вокруг σ-связей приводит к усреднению по времени их положений. Во втором соединении от двух метильных групп наблюдаются два сигнала при 1,99 м. д. и 2,17 м. д. В этом случае две метильные группы различаются (неэквивалентны), поскольку относительно связи C=C не происходит вращения. Первая находится по одну сторону с группой –COCl относительно двойной связи (*цис*-положение), вторая – по другую сторону (*транс*-положение).

Вторая пара соединений содержит группу СНО. Первое соединение – простой альдегид, второе – амид муравьиной кислоты (диметилформамид, ДМФА). В первом соединении два типа метильных групп: три протона группы SMe дают сигнал с интенсивностью 3 при δ<sub>H</sub> 1,81 м. д., а шесть протонов группы CMe<sub>2</sub> дают второй сигнал с интенсивностью 6. Две метильные группы (6H) здесь также эквивалентны из-за быстрого вращения вокруг σ связей C–C.

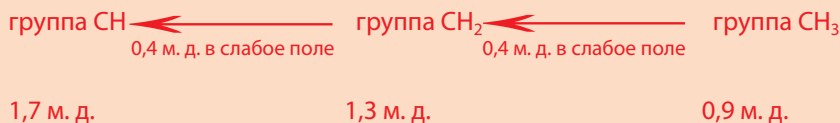


В спектре ЯМР <sup>1</sup>H второго соединения видим также два сигнала с интенсивностью 3 каждый в области метильных групп при 2,89 и 2,98 м. д. Обе эти группы связаны с азотом. Заторможенное вращение относительно связи N–CO делает их неэквивалентными. Как было указано в гл. 7 (с. 229), из-за сопряжения амидная связь N–CO имеет значительную долю двоевязанности: свободная пара электронов азота делокализована в направлении карбонильной группы.

### Химические сдвиги протонов CH<sub>2</sub>-групп

Химические сдвиги сигналов протонов групп CH<sub>2</sub> и CH имеют величины одного порядка, однако дополнительные осложнения вносят два заместителя у CH<sub>2</sub>-группы и три заместителя у группы CH. Группа CH<sub>2</sub> (метиленовая) дает сигнал при 1,3 м. д., т. е. на 0,4 м. д. в более слабом поле, чем CH<sub>3</sub> (0,9 м. д.), а CH (метиновая группа) – при 1,7 м. д., т. е. еще на 0,4 м. д. в более слабом поле. Замещение каждого атома водорода в CH<sub>3</sub>-группе атомом углерода вызывает небольшое смещение, поскольку атом углерода немного более электроотрицателен (C 2,5; H 2,2), чем водород, поэтому экранирование менее эффективно.

### • Химические сдвиги сигналов протонов групп CH, CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub> в отсутствие соседних электроноакцепторных групп

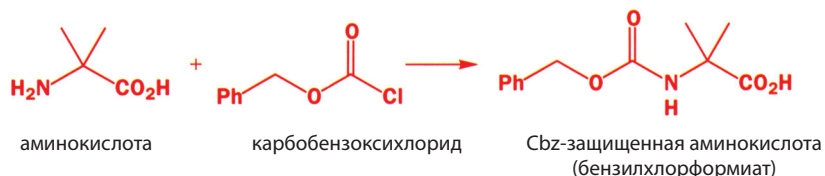




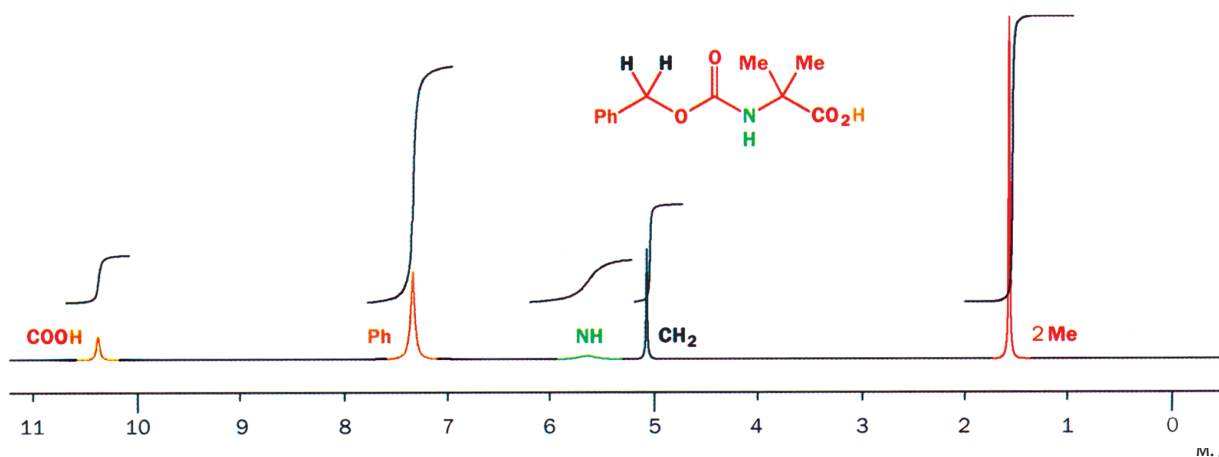
Бензильная группа ( $\text{PhCH}_2$ -) очень важна для органической химии. Она присутствует в аминокислоте фенилаланине, которая встречалась в гл. 2. В фенилаланине сигнал метиленовой группы от 1,3 м. д. смещен в область слабых полей к 3 м. д. под влиянием, главным образом, бензольного кольца.

Для аминокислот в целях защиты аминогруппы часто получают их карбоксибензильные (Cbz) производные реакцией с хлорангидридом кислоты. Здесь представлен пример продукта такой реакции и его спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 11.7). В этом спектре под действием кислорода и фенильной группы сигнал  $\text{CH}_2$  смещается в еще более слабое поле до 5,1 м. д.

$\delta(\text{CH}_2) \sim 3,0$  м. д.

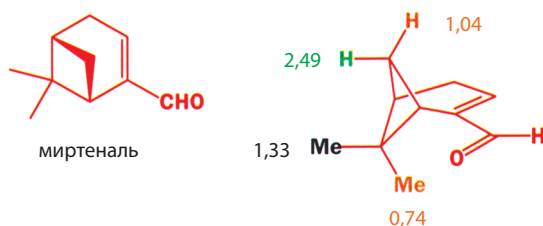


■ Эта реакция будет рассмотрена в гл. 12, защита и защитные группы обсуждаются в гл. 24 (т. 2). Сейчас нас интересует структура продукта реакции.



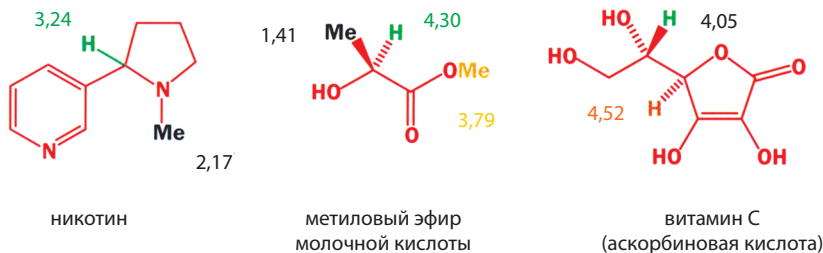
**Рис. 11.7.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  Cbz-защищенной аминокислоты.

В каркасных структурах тоже отсутствует свободное внутреннее вращение, и протоны  $\text{CH}_2$ -группы часто становятся неэквивалентными. Многие выделяемые из растений душистые вещества имеют структуры, подобные показанной здесь. Из кустарника мирта выделяют миртеналь – альдегид, содержащий четырехчленный цикл с трехуглеродным мостиком. Из двух различающихся атомов водорода мостиковой  $\text{CH}_2$ -группы один находится над метильной группой, а другой – над двойной связью «енальной» системы. В этой каркасной структуре какое-либо вращение относительно любой связи невозможно, а потому протоны  $\text{CH}_2$ -группы неэквивалентны и химические сдвиги их сигналов различны (1,01 и 2,49 м. д.). По той же причине неэквивалентны две метильные группы второго мостика.

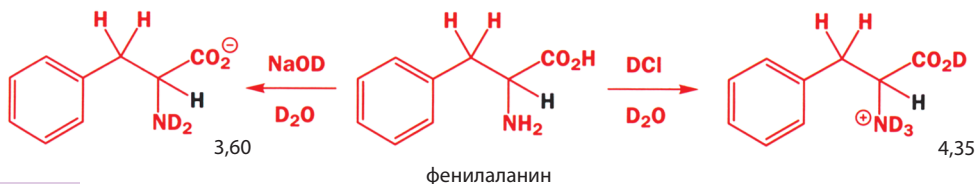


### Химические сдвиги протонов СН-групп

Группа СН, расположенная в середине углеводородного скелета, дает сигнал около 1,7 м. д., т. е. на 0,4 м. д. в более слабом поле, чем СН<sub>2</sub>. При ней может быть до трех заместителей, которые смещают сигнал в слабое поле примерно на такую же величину, как в случае перехода от СН<sub>3</sub>- к СН<sub>2</sub>-группе. Ниже представлено три примера природных соединений: никотин, метиловый эфир молочной кислоты, витамин С. Никотин, который содержится в табаке, вызывает устойчивое привыкание. В его молекуле содержится один атом водорода, находящийся в соседстве с третичным амином и ароматическим кольцом. Его сигнал расположен около 3,24 м. д. В метиловом эфире молочной кислоты химический сдвиг группы СН составляет 4,3 м. д. Эту величину можно оценить с разумной точностью, взяв для СН 1,7 м. д., добавив к ней 1,0 (для C=O) и 2,0 (для OH). В результате сложения этих инкрементов получим 4,7 м. д. В молекуле витамина С (аскорбиновой кислоты) имеется две СН-группы. Химический сдвиг одной группы, соседней с OH, составляет 4,05 м. д. (оценка дает 1,7+2,0=3,7 м. д.), для другой группы, соседней с двойной связью и атомом кислорода, химический сдвиг равен 4,52 м. д. (оценка дает 1,7 + 1 для двойной связи + 2 для OH = 4,7 м. д.).



Интересный случай представляет аминокислота фенилаланин, СН<sub>2</sub>-группа которой только что рассматривалась. В ней имеется СН-группа, расположенная рядом с аминогруппой и карбоксильной группой. Если спектр ЯМР <sup>1</sup>H регистрируют в растворах дейтерированной щелочи (NaOD) или кислоты

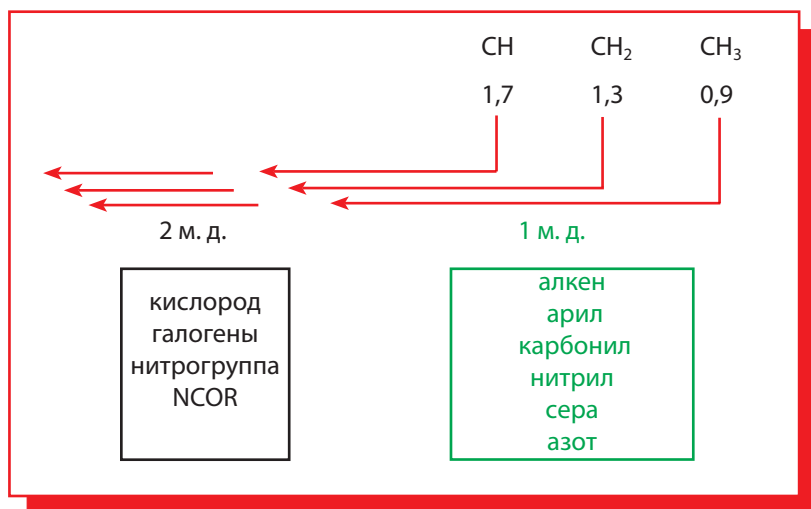


► D<sub>2</sub>O, NaOD, DCl необходимо использовать вместо H<sub>2</sub>O, NaOH и HCl, чтобы в спектре не было сильного сигнала протонов H<sub>2</sub>O, который может закрыть некоторые сигналы аминокислоты. Все кислотные протоны замещаются дейтерием, подробнее об этом будет сказано позже.

(DCl) в D<sub>2</sub>O, то для этой СН-группы наблюдается большой химический сдвиг. В растворе основания химический сдвиг сигнала СН составляет 3,60 м. д., в растворе кислоты – 4,35 м. д. В этом случае проявляется двойной эффект: CO<sub>2</sub>H и NH<sub>3</sub><sup>+</sup> являются более сильными акцепторами, чем CO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NH<sub>2</sub>, поэтому протонирование смещает сигнал СН в слабое поле.

### Упрощенная схема оценки химических сдвигов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H

Начнем с очень простой (и поэтому приближенной) схемы, которая будет основой для последующих уточнений. Значения химических сдвигов составляют для метильных групп 0,9 м. д., для метиленовых (CH<sub>2</sub>) 1,3 м. д. и для метиновых (CH) 1,7 м. д. Любая присоединенная функциональная группа смещает сигналы этих групп на 1 м. д. в слабое поле, кислород и галоген смещают на 2 м. д. На рис. 11.8 отражена эта закономерность.



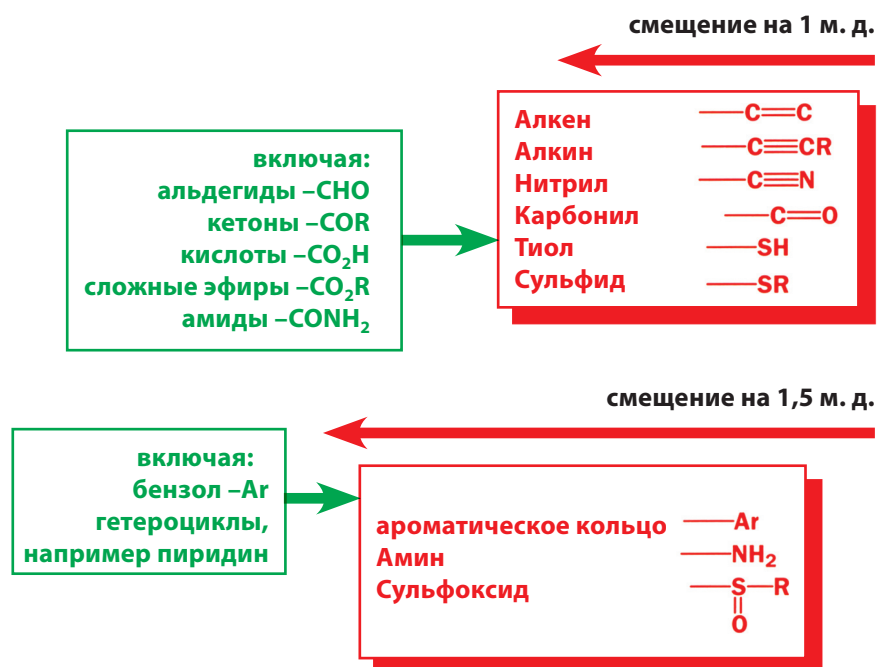
**Рис. 11.8.** Приближенная схема изменения химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ .

Если требуется более детальная информация, то можно обратиться к таблицам в гл. 15 или к более подробным таблицам в специальной литературе.

Эта очень грубая схема служит для быстрой ориентировки в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Ее можно уточнить, разделив дополнительно на области около 1,5 и 2,5 м. д. и включив в нее сильные электроноакцепторные группы, (нитро- и сложноэфирная группы, фтор), которые смещают сигнал до 3 м. д. Так была получена приведенная ниже обобщенная схема, которой можно пользоваться как справочным материалом.

### Обобщенная схема оценки химических сдвигов в спектрах ЯМР $^1\text{H}$

(даны величины смещений, которые нужно прибавлять к 0,9 для CH<sub>3</sub>, к 1,3 для CH<sub>2</sub> и к 1,7 для CH-групп)





Значения химических сдвигов, полученные на основании приведенной схемы, не очень точны, но являются хорошим подспорьем при отнесении сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H. Напомним, что эти величины аддитивны. Рассмотрим в качестве простого примера кетоэфир – метил-3-оксобутаноат. В его спектре ЯМР <sup>1</sup>H (рис. 11.9) имеется три сигнала, интегрирование позволяет отличить сигналы двух метильных групп от сигнала метиленовой. Сигнал одной метильной группы смещен относительно 0,9 м. д. на 1 м. д., а другой – более, чем на 2 м. д. Первая метильная группа соседствует с C=O, а вторая – с кислородом. Более точное положение сигнала первой метильной группы составляет 2,14 м. д., что отличается от стандартной величины (0,9 м. д.) на 1,24 м. д. – недалеко от того, что ожидается для метилкетона. В то же время для второй метильной группы положение сигнала составляет 3,61 м. д., что на 2,71 больше стандартной величины и довольно близко к ожидаемому сдвигу в 3 м. д. для метильной группы в сложном эфире, присоединенной через атом кислорода. Метиленовая группа расположена между карбонильной и сложноэфирной, и оценочное значение для ее химического сдвига составляет 1,3+1,0+1,0=3,3 м. д., что точно соответствует наблюдаемой величине. К такого рода оценкам мы вернемся при рассмотрении спектров ЯМР <sup>1</sup>H неизвестных соединений.

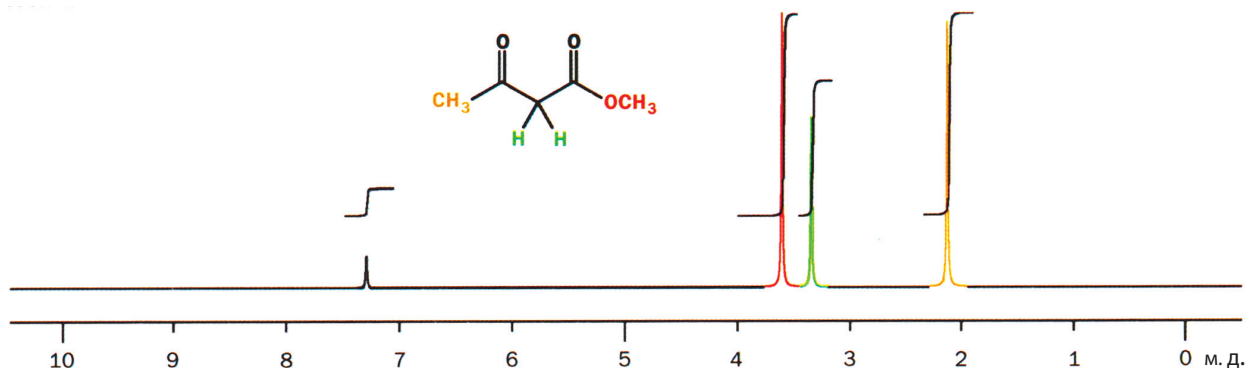
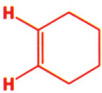



Рис. 11.9. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H метил-3-оксобутаноата.

## Области сигналов непредельных и ароматических соединений

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналы непредельных и ароматических соединений находятся в одной области, а в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  их химические сдвиги заметно различаются.

		
Химический сдвиг в спектре ЯМР $^{13}\text{C}$ , м. д.	127,2	128,5
Химический сдвиг в спектре ЯМР $^1\text{H}$ , м. д.	5,68	7,27

Сигналы в спектре углерода имеют почти одинаковый химический сдвиг (различие в 1,3 м. д. меньше 1 % от общего диапазона в 200 м. д.), а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  положение сигналов различается значительно (различие в 1,6 м. д. – это 16 % от шкалы 10 м. д.). Этот факт имеет фундаментальное значение.

### Кольцевой ток ароматического цикла вызывает большие сдвиги сигналов ароматических протонов

В молекуле простого алкена электронная плотность понижена в узловой плоскости  $\pi$ -орбитали, и лежащие в этой плоскости ядра углерода и водорода лишь слабо экранируются  $\pi$ -электронами.

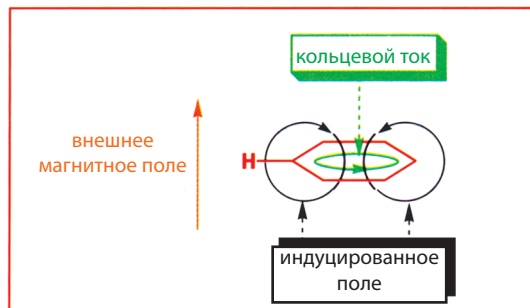
На первый взгляд, в ароматическом кольце ситуация та же, и плоскость молекулы является узловой для всех  $\pi$ -орбиталей. Но ароматическая система бензола очень стабильна, поскольку все шесть  $\pi$ -электронов размещаются на трех связывающих делокализованных по всему кольцу орбиталях.

Внешнее магнитное поле индуцирует в бензольном кольце замкнутый кольцевой ток делокализованных электронов, подобный тому, который возникает в витке провода, находящегося в магнитном поле. Этот ток генерирует дополнительное магнитное поле. Его замкнутые силовые линии внутри бензольного кольца направлены против приложенного внешнего поля, а вне кольца их направления совпадают. Таким образом поле, реально действующее на магнитное ядро, оказывается больше приложенного для ядер, находящихся в плоскости ароматического ядра, и меньше, если ядро находится над плоскостью  $\pi$ -системы. Напряженность дополнительного поля, индуцированного кольцевым током, убывает пропорционально третьей степени расстояния от центра бензольного кольца до магнитного атома, резонанс которого мы регистрируем, и не зависит от того, протон это или углерод-13.



Гл. 7 посвящена обсуждению ароматичности и делокализации.

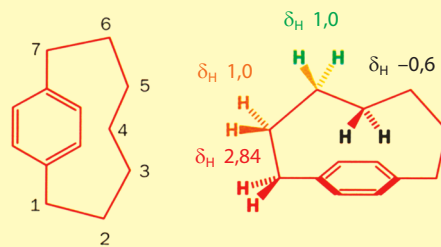
Индуцированные движущимися электронами магнитные поля есть повсюду – те же явления происходят в электромагнитах и соленоидах.



Атомы, находящиеся как вне кольца, так и в его плоскости, испытывают таким образом воздействие более сильного внешнего поля и кажутся менее экранированными. Их резонансные сигналы смещаются в слабое поле. А атомы, которые находятся внутри ароматического кольца или над его плоскостью, будут находиться под воздействием поля, которое меньше приложенного поля магнита. Поэтому их сигналы сместятся в более сильное поле.

### Циклофаны и аннулены

Казалось бы невозможно представить себе структуру, в которой атомы водорода располагались бы над ароматическим кольцом в непосредственной близости от его плоскости или внутри ароматического цикла. Однако такие молекулы существуют. Одним из примеров могут служить циклофаны – соединения, в которых два атома углерода, занимающих *пара*- или *мета*-положения в цикле, соединены цепочкой из насыщенных атомов углерода. Ниже изображена молекула [7]парациклофана, в которой цепь из семи  $\text{CH}_2$ -групп соединяет атомы углерода в *пара*-положениях бензольного цикла. Четыре эквивалентных протона бензольного кольца этого соединения дают один сигнал при 7,07 м. д., что типично для производных бензола, не имеющих электроноакцепторных заместителей в кольце. Две присоединенные к бензольному кольцу группы  $\text{CH}_2$  (C-1 и C-7) дезэкранированы кольцевым током, и их сигнал находится при  $\delta$  2,64 м. д., т. е. в более слабом поле, чем ожидается. Следующие две группы  $\text{CH}_2$  при C-2 и C-3 дают сигнал при 1,0 м. д., т. е. там, где его и следовало ожидать. Иными словами, они практически не испытывают влияния кольцевого тока. А вот группа  $\text{CH}_2$  в середине цепи при C-4 расположена над самым центром  $\pi$ -электронной системы кольца. За счет влияния магнитного поля кольцевого тока ее сигнал смещается в сильное поле настолько, что попадает в область отрицательных значений  $\delta$  (–0,6 м. д.)! При увеличении размеров ароматического кольца оказывается возможным размещение атомов водорода внутри цикла. Плоские полностью сопряженные молекулы являются ароматическими, если в кольце содержится  $4n+2$  делокализованных электронов. Например, плоская молекула [18]аннулена содержит 9 двойных связей и 18 $\pi$ -электронов ( $4 \cdot 4 + 2$ ), и поэтому она ароматична. Атомы водорода, расположенные снаружи кольца, дают сигналы с химическим сдвигом в слабом поле при 9,28 м. д., а атомы водорода внутри кольца столь сильно экранированы кольцевым током, что их сигнал смещен даже до –2,9 м. д.! С некоторыми подобными системами мы уже познакомились в гл. 7.



химические сдвиги внешних протонов  $\delta_H +9,28$  м. д.



химические сдвиги внутренних протонов  $\delta_H -2,9$  м. д.

### Неравномерное распределение электронной плотности в ароматических кольцах

Спектр ПМР простого ароматического амина (рис. 11.10) состоит из трех сигналов с отношением интенсивностей 1:2:2, которые должны соответствовать 3H:6H:6H. Сигнал с химическим сдвигом 6,38 м. д., несомненно, принадлежит протонам бензольного кольца. Но почему его химический сдвиг не равен 7,27 м. д.? Нуждается в объяснении и различие положений сигналов двух метильных групп с химическими сдвигами 2,28 м. д. и 2,89 м. д. Согласно обобщенной схеме оценки химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (с. 349–350), оба сигнала должны находиться около 2,4 м. д., что достаточно близко к 2,28 м. д., но не к 2,89 м. д. Ответ на эти вопросы можно получить, определив, каково распределение электронной плотности в ароматическом кольце. Азот подает электронную плотность в  $\pi$ -электронную систему, при этом протоны ароматического кольца становятся более экранированными. Атом азота, напротив, приобретает некоторый избыточный положительный заряд, а поэтому присоединенные к нему метильные группы становятся более дезэкранированными. Сигнал при 2,89 м. д. принадлежит протонам группы  $\text{NMe}_2$ .

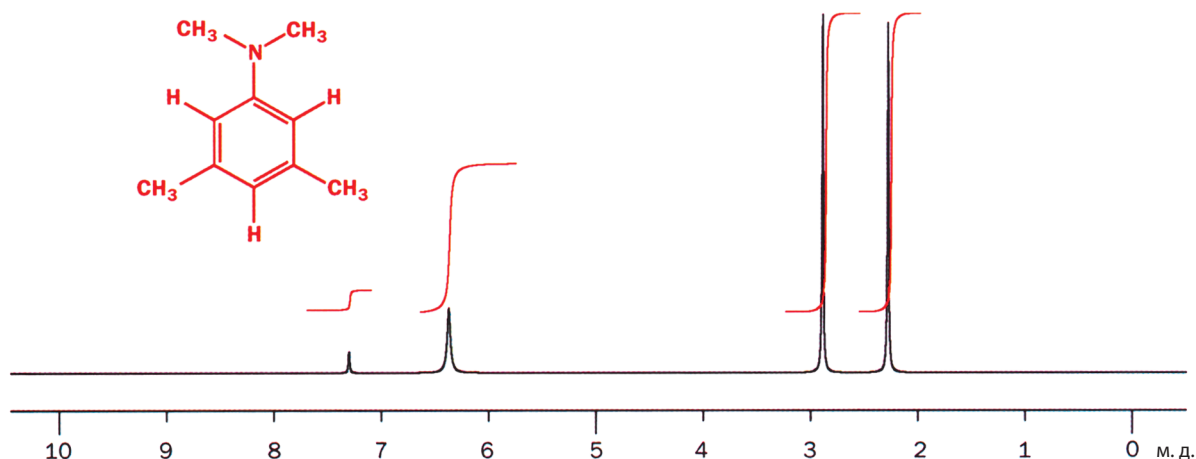
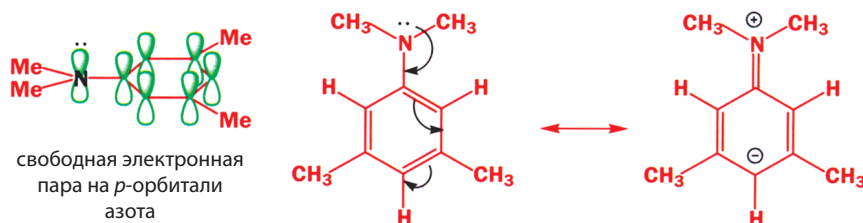


Рис. 11.10. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ароматического амина.



Простые алкильные группы слабо возмущают ароматическую систему, и вместо трех ожидаемых сигналов для пяти протонов в моноалкилбензолах обычно наблюдается один сигнал, если измерения проводятся на спектрометре с рабочей частотой 100 МГц или ниже. На рис. 11.11 приведен пример спектра монозамещенного бензола с несколькими неароматическими протонами в заместителе (другой пример – спектр карбобензокси-производного аминокислоты – был рассмотрен ранее, см. рис. 11.7, с. 347).

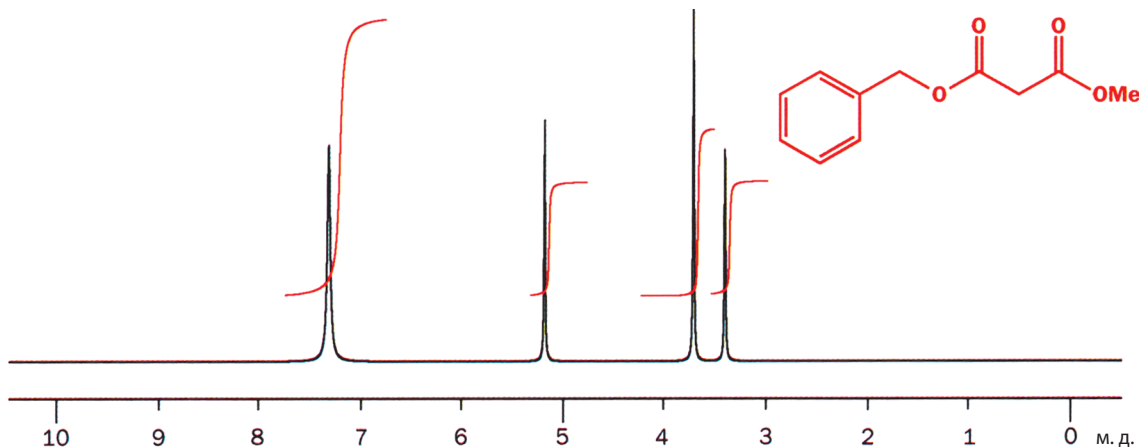


Рис. 11.11. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  монозамещенного бензола с несколькими неароматическими протонами в заместителе.

Пять протонов ароматического кольца в этой структуре разбиваются на три группы. Парно эквивалентны *орто*- и *мета*-протоны, а протон в *пара*-положении к заместителю отличается от них. Но значения химических сдвигов для трех групп различаются так мало, что в спектре при этой рабочей



частоте наблюдается один общий сигнал. Химический сдвиг протонов группы  $\text{OCH}_3$  (схема на с. 350 дает величину 3,9 м. д.) типичен для сложного метилового эфира. Одна группа  $\text{CH}_2$  между двумя карбонильными дает сигнал с химическим сдвигом 3,35 м. д. подобно такой же группе в спектре на рис. 11.9. Для другой группы  $\text{CH}_2$ , расположенной между сложноэфирной группой и ароматическим кольцом, оценка химического сдвига с использованием схемы на с. 349–350 дает:  $1,3+1,5+3,0 = 5,8$  м. д., что в разумных пределах согласуется с наблюдаемым значением 5,19 м. д.

### Как донорные и акцепторные заместители изменяют химические сдвиги

Рассмотрим, как влияет электронная плотность в молекуле на химические сдвиги ароматических протонов на примере ряда 1,4-дизамещенных бензолов. Соединения расположены в порядке уменьшения значений химических сдвигов (от слабого поля). Химический сдвиг протонов незамещенного бензола составляет 7,27 м. д. Сопряжение показано, как обычно, изогнутыми стрелками, а индуктивный эффект – прямыми стрелками сбоку от соответствующей группы. На рис. 11.12 изображены только один атом водорода и электронные эффекты только одной группы, вторая группа обладает аналогичным действием, а все четыре атома водорода в кольце эквивалентны.

► Как уже было сказано в гл. 7 и 10, эффекты сопряжения передаются по системе  $\pi$ -связей, а индуктивный эффект, состоящий в смещении электронной плотности в том или другом направлении, является следствием поляризации  $\sigma$ -связей в молекуле. (см. с. 273).

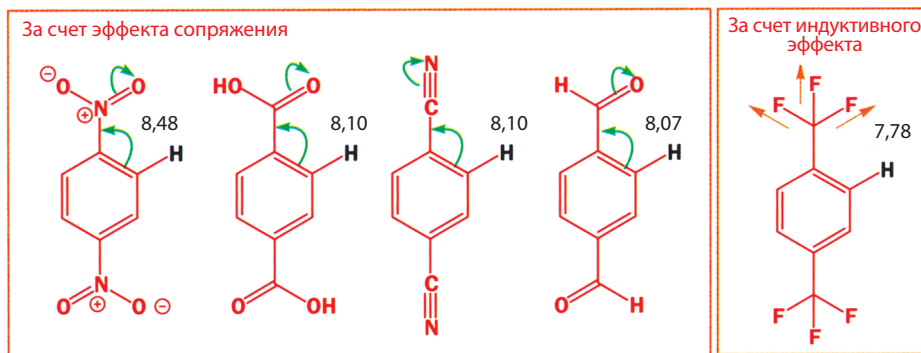


Рис. 11.12. Электроноакцепторные группы.

Наибольшие химические сдвиги вызывают электроноакцепторные группы, оттягивающие электронную плотность за счет сопряжения. Нитрогруппа – самый сильный акцептор, что неудивительно. Мы уже видели те же эффекты в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  неароматических соединений. Далее следуют карбоксильная и нитрильная группы, а также заместители, которые оттягивают электронную плотность за счет простого индуктивного эффекта. Важным примером такой группы является трифторметильная  $\text{CF}_3$ , три атома фтора которой оказывают очень сильное влияние.

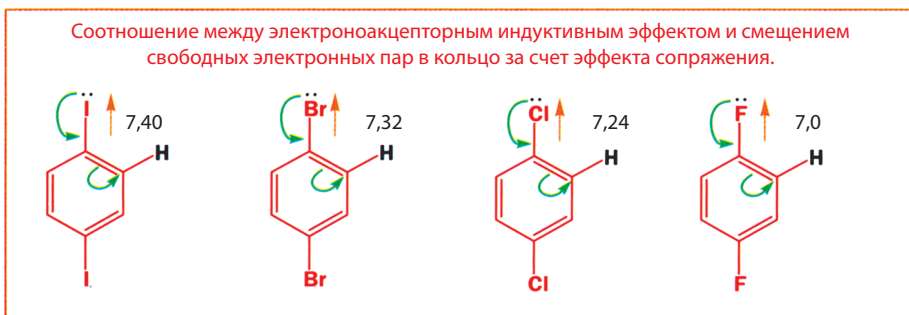
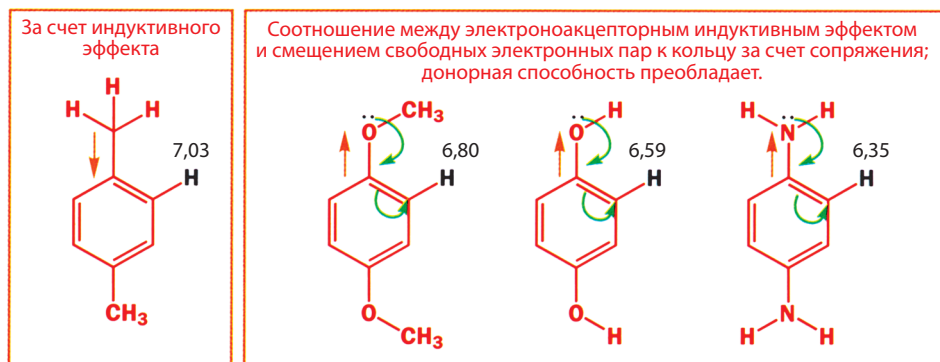


Рис. 11.13. Электронодонорные и -акцепторные группы.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  галогенобензолов сигналы протонов кольца лежат вблизи сигнала бензола при  $\delta$  7,27 м. д. Электроноакцепторные индуктивные эффекты галогенов почти уравниваются электронодонорными эффектами свободной электронной пары (рис. 11.13).



**Рис. 11.14. Электронодонорные группы.**

Алкильные группы – слабые доноры электронов за счет индуктивного эффекта; они подают электроны в кольцо, увеличивают экранирование атомов углерода, что приводит к небольшому изменению химического сдвига. Нитрогруппа – наиболее сильная электроноакцепторная группа, а аминогруппа – самый сильный донор электронов (рис. 11.14).

Когда речь идет о донорах с неподеленными электронными парами, важны два фактора: размер свободных электронных пар и электроотрицательность элемента. В четырех представленных галогенобензолах (рис. 11.13) свободные пары электронов находятся на  $p$ -орбиталях:  $2p(\text{F})$ ,  $3p(\text{Cl})$ ,  $4p(\text{Br})$  и  $5p(\text{I})$ . Во всех случаях орбитали бензольного кольца образованы  $2p$ -электронами, которые по размерам близки  $2p$ -орбиталям фтора, а орбитали остальных галогенов слишком велики для сопряжения. Фтор при его самой большой электроотрицательности остается лучшим донором в ряду галогенов.

Теперь сравним заместители, включающие  $p$ -элементы второго периода периодической системы. Все они – F, OH,  $\text{NH}_2$  – имеют свободную пару  $2p$ -электронов, но их электроотрицательности различны. Как мы и ожидали, наиболее электроотрицательный элемент этого ряда теперь является самым слабым донором (табл. 11.2).

**Таблица 11.2. Влияние электроотрицательных заместителей на спектр ЯМР  $^1\text{H}$  бензола**

Элемент	Электроотрицательность	$\delta_{\text{H}}$ , м. д.	Смещение от величины 7,27
F	4,1	7,00	–0,27
O	3,5	6,59	–0,68
N	3,1	6,35	–0,92

### Электроноизбыточные и электронодефицитные алкены

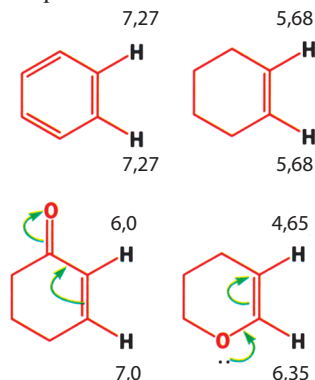
Аналогичные электронные эффекты наблюдаются и в алкенах. В качестве примера возьмем циклогексен, который можно сравнить с бензолом<sup>1)</sup>. Шесть эквивалентных протонов в бензоле дают сигнал с химическим сдвигом 7,27 м. д.; два эквивалентных протона при двойной связи циклогексена дают акцептор-

► Рассмотренные нами электронные эффекты заместителей в ароматическом кольце определяют реакционную способность различных замещенных бензолов; их реакции обсуждаются в гл. 22.

► Химические сдвиги протонов более отчетливо отражают распределение электронной плотности в ароматическом кольце, чем химические сдвиги ядер  $^{13}\text{C}$ , однако в действительности имеются и другие факторы, которые влияют на эти величины.

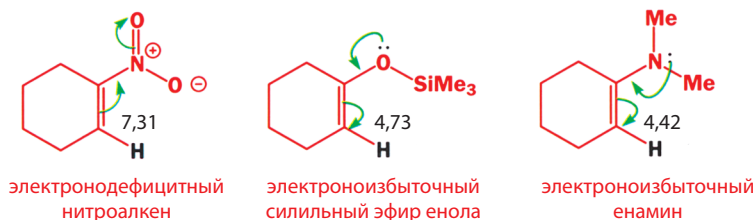
<sup>1)</sup> В отличие от бензола молекула циклогексена неплоская – Прим. перев.

ная группа, сигнал с химическим сдвигом 5,68 м. д. Способная к сопряжению электроноакцепторная группа, например карбонил, оттягивает электронную плотность двойной связи, но неравномерно. В циклогексен-2-оне-1 сигнал соседнего с карбонильной группой протона смещается в слабое поле незначительно по сравнению с циклогексеном, а сигнал более удаленного протона смещен сильнее – более чем на 1 м. д. Изогнутые стрелки показывают направление смещения электронной плотности, *которое определяется на основании спектра ПМР*.



Кислород, будучи донором электронной плотности за счет сопряжения со свободной электронной парой, ведет себя более эффектно. В дигидропиране он смещает сигнал соседнего с ним протона в слабое поле за счет своего индуктивного эффекта, а сигнал удаленного протона смещается в сильное поле на 1 м. д. за счет подачи электронной плотности по эффекту сопряжения. Расстояние между сигналами этих двух протонов достигает почти 2 м. д.

Для обоих типов замещения эффекты заметнее на более удаленном ( $\beta$ ) протоне. Если химические сдвиги протонов правильно отражают распределение электронной плотности, то на основании представленных данных можно легко предсказать, по какому электронодефицитному положению будет направлена нуклеофильная атака в нитроалкене, а также указать место с наибольшей электронной плотностью, по которому пойдет электрофильная атака в винилтриметилсилиловом эфире и енаминах. Эти соединения – важные реагенты. Они вступают в реакции действительно в соответствии с данными предсказаниями, что мы увидим в последующих главах. Отметим, что различие в химических сдвигах протонов при двойной связи для нитросоединения и енамина достигает почти 3 м. д.

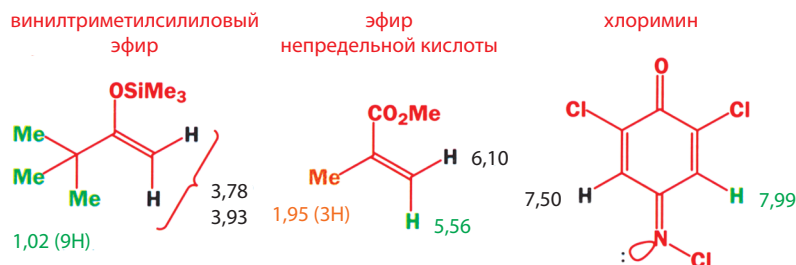


### Связь химических сдвигов протонов при двойной связи со структурой

Если атомы углерода находятся в разном окружении, то химические сдвиги протонов при двойной связи различаются, и примеры этого были только что представлены. Химические сдвиги протонов группы  $=CH_2$  в терминальном олефине (такие протоны называют геминальными от англ. *geminal*) также

► В гл. 10 спектроскопия ЯМР  $^{13}C$  была использована для подтверждения того, что карбонильная группа поляризует сопряженную с ней двойную связь в алкене. Еще более весомое подтверждение этого эффекта мы видим в спектре ЯМР  $^1H$ . Сопряженное присоединение происходит по тем атомам, дефицит электронной плотности на которых можно оценить методом ЯМР  $^1H$ .

будут различаться, если у другого атома углерода двойной связи находятся разные заместители. Как винилтриметилсилиловый эфир, так и эфир непредельной кислоты, формулы которых даны ниже, попадают в данную категорию. Концевые протоны при двойной связи неэквивалентны вследствие того, что заместители как в *цис*-, так и *транс*-положениях у них различны.



► В ДМФА, как было показано на с. 346, ситуация сходная; в его молекуле относительно двойной связи расположены две неэквивалентные метильные группы.

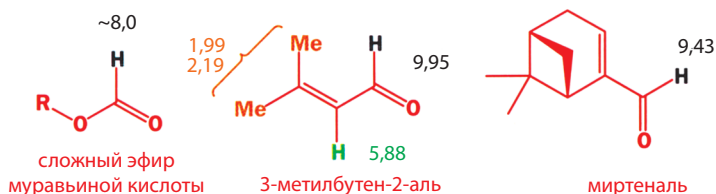
Интересный случай представляет третье соединение – хлоримин, различие в химических сдвигах двух протонов кольца доказывает, что связь N–Cl находится под углом к связи C=N. Если бы эти связи находились на одной линии, протоны были бы эквивалентными. По другую сторону от связи C=N находится свободная электронная пара азота, который имеет тригональную геометрию ( $sp^2$ -гибридизация).

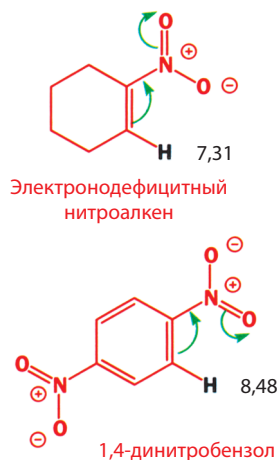
## Химические сдвиги альдегидных групп: ненасыщенный углерод, связанный с кислородом

Исключительное положение занимает протон альдегидной группы. Он непосредственно связан с карбонильной группой – одной из сильнейших акцепторных групп – и очень сильно дезэкранирован. Из всех групп CH его химический сдвиг самый большой – сигналы лежат в области 9 – 10 м. д. В качестве примеров представлены соединения, с которыми мы уже встречались. Два из них – простые альдегиды (ароматический и алифатический). Третье соединение – растворитель ДМФА. Хотя это не альдегид, а амид муравьиной кислоты, он также содержит группу CHO (формильная группа). Этот формильный протон дезэкранирован в меньшей степени, чем в альдегидах, поскольку неподеленная пара электронов азота смещается к карбонильной группе, что обеспечивает некоторое дополнительное экранирование.



Сопряжение карбонильной группы с атомом кислорода дает почти такой же эффект (в сложных эфирах муравьиной кислоты химический сдвиг протона составляет около 8 м. д.), но сопряжение с  $\pi$ -связями такого смещения не вызывает. Химические сдвиги альдегидных протонов изображенных ниже  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов 3-метилбутен-2-аль и миртеналя находятся в обычной области (9–10 м. д.).





► Обратите внимание на показанные ниже неправильные изображения «сопряжения». Шестичленный цикл с двумя соседними двойными связями невозможен. Как мы узнали в гл. 8, свободная пара электронов на азоте находится на  $sp^2$ -орбитали, ортогональной по отношению к  $p$ -орбиталям кольца. Между ортогональными орбиталями взаимодействия не существует.



В этой же области могут наблюдаться сигналы некоторых ароматических протонов, а также протонов, связанных с гетероатомом, – кислородом (ОН) и азотом (NH). Первый случай мы обсудим с точки зрения информации о строении, а второй будет предметом обсуждения в дальнейшем.

### Связь химических сдвигов в альдегидной области со структурой

Химические сдвиги протонов при двойных связях не попадают в альдегидную область даже в том случае, если при двойной связи находится сильный электронакцепторный заместитель, как в нитроалкенах. Но в спектрах некоторых производных бензола с очень сильными электроноакцепторными группами в области 8–9 м.д. могут появляться сигналы ароматических протонов. Поэтому спектры нитробензолов нужно интерпретировать с осторожностью.

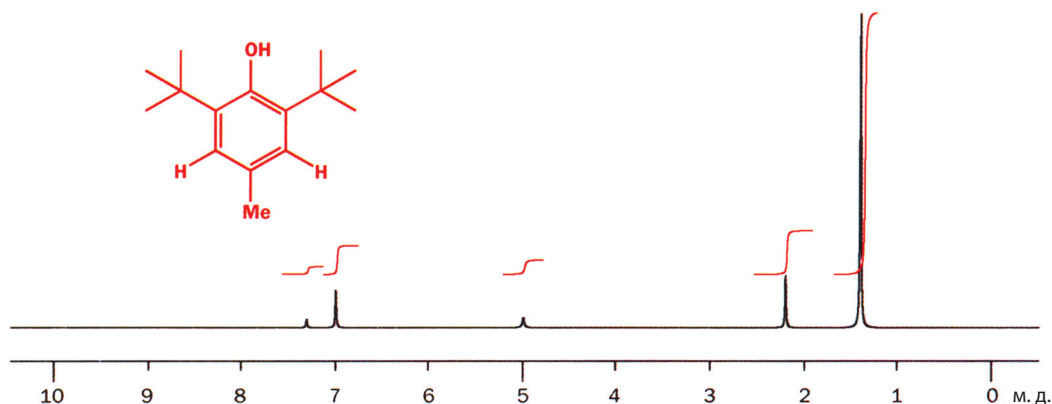
Важное значение имеют ароматические гетероциклы, например пиридин (о нем шла речь в гл. 7), сигналы протонов которого находятся в этой же области. Химические сдвиги в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ясно указывают на то, что пиридин ароматичен. Его основность мы уже рассматривали в гл. 8. Сигнал одного из протонов имеет химический сдвиг при 7,1 м. д., что близко к химическому сдвигу протонов незамещенного бензола. Но сигналы других протонов лежат в более слабом поле, а один сигнал протона при С-2 даже попадает в альдегидную область. Причина такого смещения в слабое поле не в том, что пиридин «более ароматичен», чем бензол, и кольцевой ток в его молекуле более сильный, а в том, что азот более электроотрицателен, чем углерод. С химической точки зрения окружение протона при С-2 напоминает ситуацию с альдегидным протоном. Оба эти протона находятся при  $sp^2$ -гибридизованном атоме углерода, связанном с гетероатомом. А дефицит электронной плотности на С-4 обусловлен эффектом сопряжения (электроотрицательный азот – акцептор). В молекуле изохинолина, в которой объединены бензольное и пиридиновое кольца, имеется протон, сигнал которого лежит в еще более слабом поле при 9,1 м. д. Это иминный протон, который испытывает сильное дезэкранирующее влияние кольцевого тока соседнего бензольного кольца.



### Химические сдвиги протонов, связанных с гетероатомами, изменяются в более широких пределах, чем сдвиги протонов, связанных с углеродом

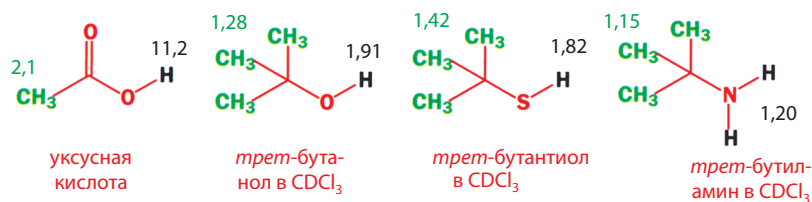
До сих пор мы не обсуждали химические сдвиги протонов, непосредственно связанных с гетероатомами, среди которых для нас наиболее важны О, N или S. Положение этих сигналов изменяется в очень широких пределах, а сами протоны в группах ОН, SH и NH легко вступают в реакции обмена.

В гл. 3 мы познакомились со спектром ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения ВНТ. Его спектр ЯМР  $^1\text{H}$  очень прост и состоит только из четырех сигналов с интегральными интенсивностями 2, 1, 3 и 18 (рис. 11.15). Отнесение сигналов *трет*-бутильной и метильной групп в бензольном кольце и двух эквивалентных



**Рис. 11.15.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения ВНТ.

ароматических протонов не должно вызывать сомнений. Оставшийся сигнал, по интенсивности соответствующий одному протону, при 5,0 м. д. должен принадлежать ОН-группе. Ранее в этой главе был приведен спектр ЯМР  $^1\text{H}$  уксусной кислоты ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ), в котором протон группы ОН имел химический сдвиг 11,2 м. д. В спектрах простых спиртов, например в спектре *трет*-бутанола, растворенного в  $\text{CDCl}_3$  (этот растворитель обычно используют для измерения спектров ЯМР большинства органических соединений), сигналы ОН проявляются при 2 м. д. Почему возникают такие различия?



Все дело в кислотности. Чем сильнее поляризована связь ОН, тем легче она разрывается с потерей протона и тем выше кислотность (определение кислотности из гл. 8). Но чем сильнее связь  $\text{RO-H}$  поляризована, тем ниже электронная плотность на атоме водорода. В пределе он может совсем не иметь экранирующих электронов, поэтому его сигнал смещается еще дальше в слабое поле. Химические сдвиги ОН и кислотность ОН-группы взаимосвязаны, хотя и приближенно (табл. 11.3).

**Таблица 11.3**

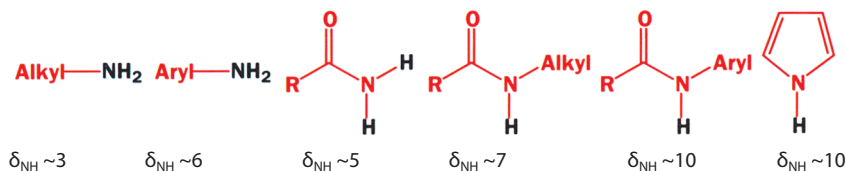
Функциональная группа	Спирт $\text{ROH}$	Фенол $\text{ArOH}$	Карбоновая кислота $\text{RCO}_2\text{H}$
$\text{p}K_a$	16	10	5
$\delta_{\text{H}}(\text{OH})$ , м. д.	2,0	5,0	>10

Поведение протонов в тиолах ( $\text{RSH}$ ) похоже на их поведение в спиртах, но они не в такой степени дезэкранированы, как и следовало ожидать на основании меньшей величины электроотрицательности серы (химический сдвиг в фенолах около 5,0 м. д., в тиофенолах ( $\text{PhSH}$ ) 3,41 м. д.). Химические сдвиги SH-протонов в алкилтиолах имеют величину около 2 м. д., а в арилтиолах – около 4 м. д. В аминах и амидах химические сдвиги протонов NH изменяются в широких пределах в зависимости от того, какие еще заместители связаны с азотом. Некоторые данные приведены далее. Амиды,



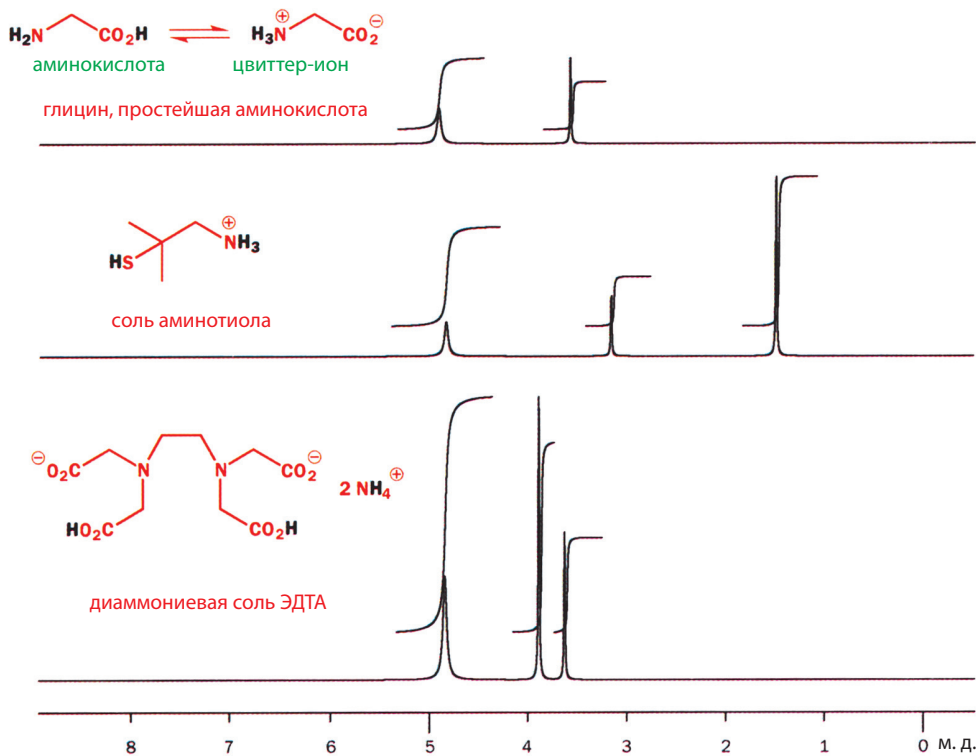
как было показано в гл. 8, проявляют слабокислотные свойства, поэтому их сигналы NH лежат в довольно слабых полях. Пирролы – особый случай: ароматичность кольца увеличивает кислотность NH-группы, и ее сигнал наблюдается около 10 м. д.

Химические сдвиги сигналов протонов NH-групп



### Проявление обмена подвижных кислотных протонов в спектрах ЯМР $^1\text{H}$

Соединения с очень полярными группами часто хорошо растворимы в воде. Спектры ЯМР обычно регистрируют в  $\text{CDCl}_3$ , но в этом случае тяжелая вода  $\text{D}_2\text{O}$  также является хорошим растворителем. На рис. 11.16 показаны некоторые спектры, записанные для растворов в тяжелой воде.



**Рис. 11.16.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  глицина, соли аминотиола и аммониевой соли ЭДТА.

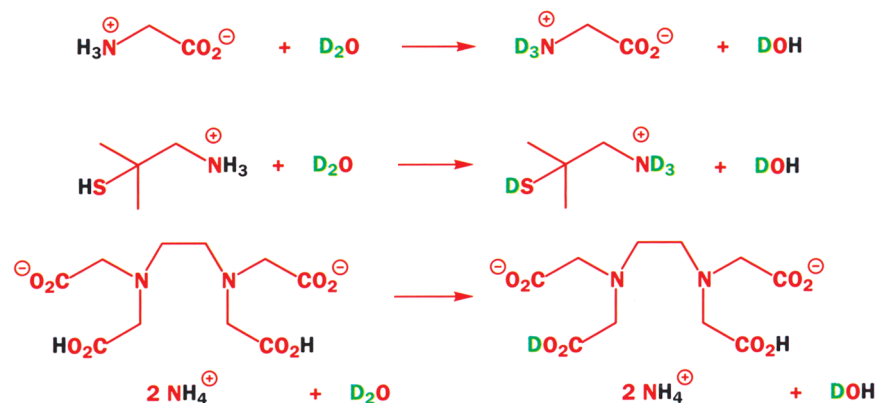
▶ Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) – важный комплексообразователь, реагент для связывания ионов металлов. В этой соли в качестве катионов выступают два иона аммония.

Глицин, как и ожидается, существует в виде цвиттер-иона (гл. 8, с. 259). В его спектре есть сигнал группы  $\text{CH}_2$ , находящейся между двумя функциональными группами, которые имеются в каждой из двух форм. Интенсивность этого сигнала соответствует двум протонам. Сигнал при 4,9 м. д. с относительной интенсивностью 3, возможно, подтверждает наличие группы  $\text{NH}_3^+$ , однако от окончательного заключения пока воздержимся. В спектре соли аминотиола сигналы  $\text{CMe}_2$  и  $\text{CH}_2$  расположены там, где мы их ожидаем, но



протоны SH и  $\text{NH}_3^+$  проявляются в виде одного сигнала с интенсивностью 4H. Спектр аммониевой соли ЭДТА имеет несколько любопытных особенностей: две группы  $\text{CH}_2$  в средней части цепи дают узкий сигнал, а сигналы других четырех метиленовых групп совпадают с сигналами  $\text{CO}_2\text{H}$  и  $\text{NH}_3^+$ .

Ключом к пониманию являются химические сдвиги сигналов протонов групп OH, NH и SH в этих молекулах. В этих спектрах они почти одинаковы: 4,90 м. д. для глицина, 4,80 м. д. для аминотиола и 4,84 м. д. для ЭДТА. В действительности эти сигналы во всех трех спектрах принадлежат молекулам HOD. Обмен протонами между XH (где X = O, N или S) и находящийся в избытке  $\text{D}_2\text{O}$  происходит чрезвычайно быстро. В результате атомы водорода в группах OH, NH и SH немедленно замещаются на дейтерий, что приводит к образованию HOD. Резонансная частота для ядер дейтерия резко отличается от частоты для протонов (она в 6,51 раза ниже), и сигналы групп OH, NH и SH из спектра исчезают. Поэтому дейтерированные растворители и используются для записи спектров ЯМР  $^1\text{H}$ .



В таких процессах обмена участвуют OH- или NH-группы, которые могут обмениваться протонами друг с другом или со следами воды в растворителе. Это вызывает в большинстве спектров, измеренных в дейтерохлороформе, уширение сигналов OH и NH по сравнению с сигналами CH.

Остаются два вопроса. Во-первых, можно ли определить, в какой форме – цвиттер-ионной или нет – находится глицин в воде? На основании данных спектра ЯМР  $^1\text{H}$  на этот вопрос ответить невозможно. Взаимопревращение находящихся в равновесии двух форм происходит столь быстро, что метод не способен зарегистрировать спектр каждой из них по отдельности, и наблюдается «усредненный» спектр. Вывод о существовании глицина в воде преимущественно в цвиттер-ионной форме сделан на основании других данных. Во-вторых, необходимо понять, почему все четыре группы  $\text{CH}_2\text{CO}$  в спектре ЭДТА одинаковые? В этом случае ответ возможен. Равновесный обмен протонами между  $\text{CO}_2\text{H}$  и  $\text{CO}_2\text{D}$  происходит с такой же скоростью, как и обмен  $\text{CO}_2\text{H}$  с растворителем. Это делает все четыре «плеча» ЭДТА эквивалентными.

Этот раздел заканчивается важным для химии выводом, который нужно усвоить.

### • Обмен протонов происходит быстро

Обмен протонов, связанных с гетероатомами (O, N и S), протекает в растворах очень быстро по сравнению с другими химическими реакциями и часто приводит к усреднению сигналов в спектре ПМР.

Это необходимо иметь в виду при изучении механизмов реакций органических соединений.

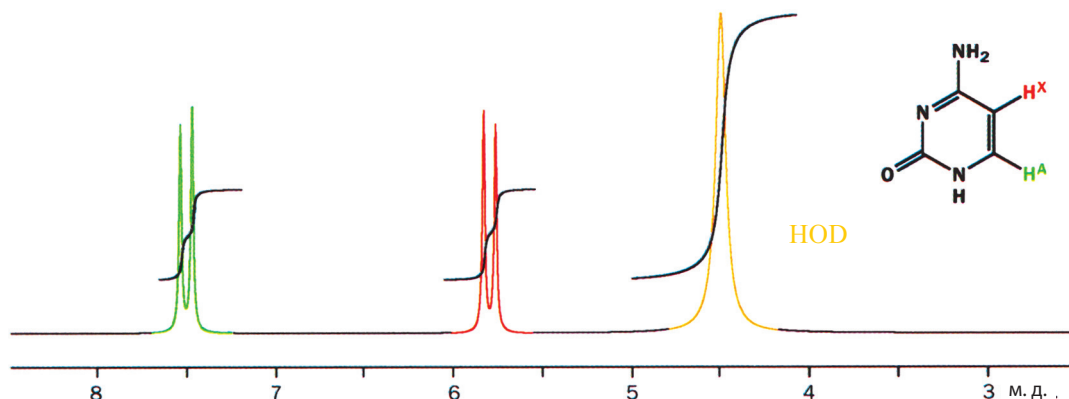
## Спин-спиновое взаимодействие в спектрах ЯМР $^1\text{H}$

### *Взаимодействие соседних ядер водорода друг с другом приводит к появлению мультиплетных сигналов*

Рассмотренные до сих пор спектры ЯМР,  $^1\text{H}$  на первый взгляд, не так сильно отличались от спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Сейчас мы познакомимся с несомненным преимуществом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , которое позволяет получить из протонных спектров информацию, иногда более важную, чем химические сдвиги. Она позволяет охарактеризовать не только отдельные атомы, но и весь С–Н-скелет молекулы. Это результат взаимодействия между магнитными моментами соседних протонов в молекуле, которое называют спин-спиновым взаимодействием (ССВ).

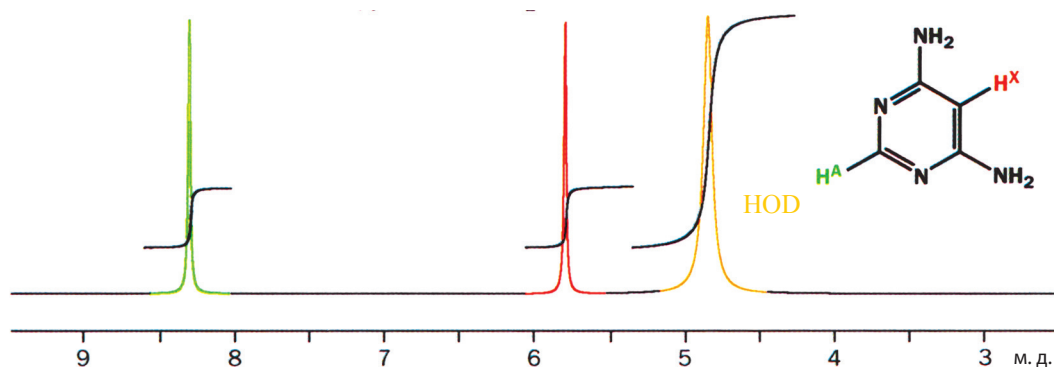
Рассмотрим в качестве примера цитозин, который входит в состав нуклеиновых кислот. Он содержит способные к обмену протоны  $\text{NH}_2$  и  $\text{NH}$ , поэтому в спектре (рис. 11.17) его раствора в тяжелой воде появляется сигнал при 4,5 м. д., но вид двух других пиков в спектре до сих пор нам представлялся непонятным. Каждый из С–Н-протонов кольца в этом спектре вместо ожидаемого одиночного пика (синглета) расщепляется в дублет. Ниже мы обсудим происхождение этого расщепления.

▶ Цитозин – одно из четырех оснований, которые вместе с дезоксирибозой и фосфатом образуют ДНК. Цитозин принадлежит к классу гетероциклических соединений, называемых **пириимидинами**. Мы вернемся к химии ДНК в гл. 49 (т. 3).



**Рис. 11.17.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  раствора цитозина в  $\text{D}_2\text{O}$  при рабочей частоте 60 МГц.

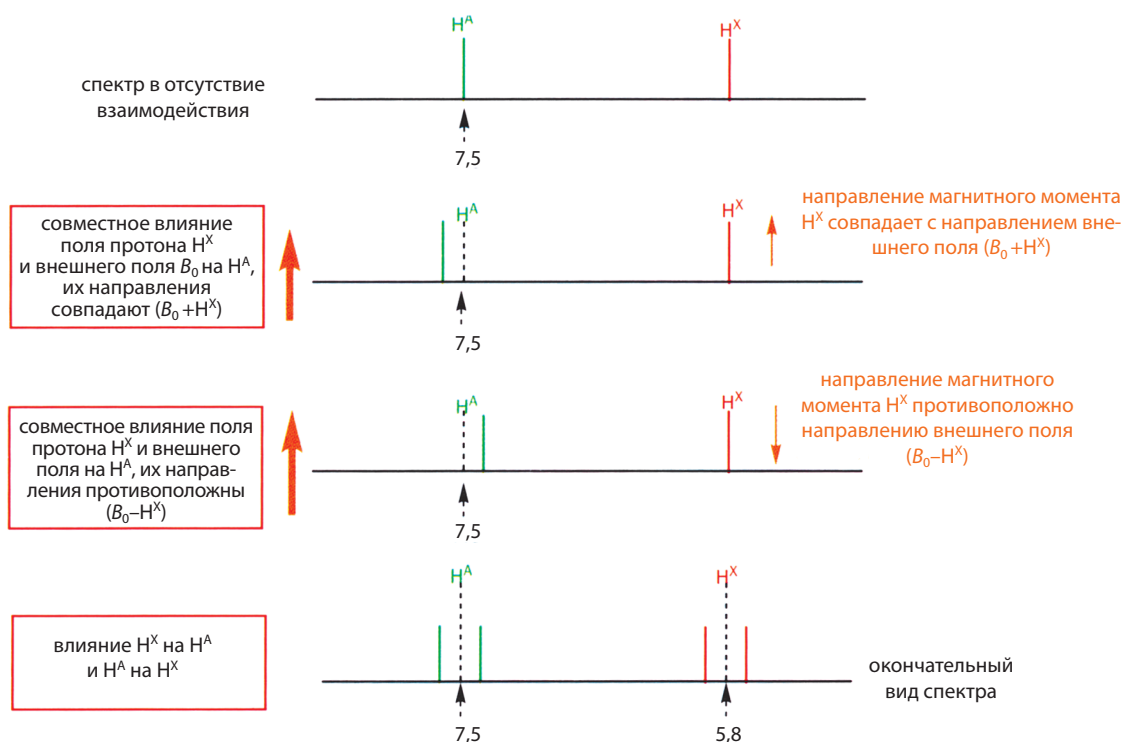
Согласно нашим ожиданиям, спектр цитозина должен быть похож на спектр другого гетероциклического соединения – 4,6-диаминопириимидина (рис. 11.18). В его молекуле тоже имеются способные к обмену протоны групп  $\text{NH}_2$  и два С–Н-протона в цикле. Эти два протона дают, как ожидается, два синглетных сигнала, а не четыре (два дублета), которые наблюдаются в спектре цитозина. Их легко отнести: протон  $\text{H}^A$  присоединен к углероду группы  $\text{C}=\text{N}$ , и поэтому его сигнал смещен в слабое поле. Протон  $\text{H}^X$  находится в *орто*-положении по отношению к двум электронодонорным  $\text{NH}_2$ -группам, и его сигнал смещается в более сильное поле по сравнению с сигналом ароматического протона (с. 355). Эти протоны не взаимодействуют друг с другом, поскольку они находятся далеко друг от друга. Они разделены пятью связями, в то время как кольцевые протоны в цитозине разделены только тремя.



**Рис. 11.18.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  раствора 4,6-диаминопиримидина в  $\text{D}_2\text{O}$  при рабочей частоте 60 МГц.

Понимание этого явления очень важно. Мы дадим ему три возможных объяснения, каждое из которых подчеркивает его разные аспекты. Вы сами выберете наиболее привлекательный способ.

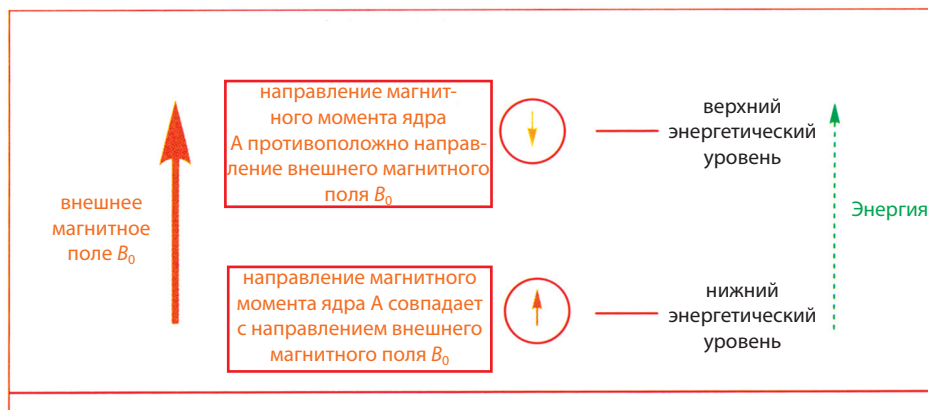
В спектре 4,6-диаминопиримидина присутствуют две одиночные линии (теперь мы будем называть их **синглетами**), принадлежащие двум различным протонам  $\text{H}^{\text{A}}$  и  $\text{H}^{\text{X}}$ . Спектр цитозина отличается от него. Причина состоит в следующем. Ориентация магнитного момента каждого из протонов  $\text{H}^{\text{A}}$  и  $\text{H}^{\text{X}}$  может либо совпадать с направлением внешнего поля, либо иметь противоположное направление. Теперь в молекуле цитозина протоны  $\text{H}^{\text{A}}$  и  $\text{H}^{\text{X}}$  находятся так близко друг к другу, что на каждый из них оказывает влияние не только поле магнита, но также очень малое по напряженности дополнительное магнитное поле, создаваемое другим протоном  $\text{H}^{\text{X}}$  (рис. 11.19).



**Рис. 11.19.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  цитозина.

Если бы каждый протон взаимодействовал только с внешним полем  $B_0$ , в спектре наблюдалось бы только два синглета. Но протон  $H^A$  в действительности испытывает влияние двух слабо различающихся полей:  $(B_0 + H^X)$  или  $(B_0 - H^X)$ . Поле протона  $H^X$  либо усиливает, либо ослабляет поле  $B_0$  в точке пространства, где находится протон  $H^A$ . Положение резонанса зависит от величины поля, в котором находится протон, и эти две ситуации дают два слабо различающихся сигнала – **дублет**, как их принято называть. Все, что происходит с протоном  $H^A$ , в точности происходит и с протоном  $H^X$ , поэтому в спектре возникают два дублета, по одному для каждого протона. Каждый сигнал расщепляется на другой. Магнитное поле, создаваемое протоном, в действительности очень слабо по сравнению с полем магнита  $B_0$ , и расстояние между линиями в дублете очень маленькое. Величину этого расщепления мы будем обсуждать на с. 374.

Второе объяснение основано на рассмотрении энергетических уровней ядер. В гл. 4, когда мы обсуждали химические связи, мы изображали электронные энергетические уровни на соседних взаимодействующих атомах. В результате расщепления возникают новые молекулярные энергетические уровни. Некоторые из них лежат выше, а другие – ниже по энергии, чем атомные энергетические уровни. Когда в молекуле ядро водорода находится поблизости от других ядер водорода, ядерные энергетические уровни взаимодействуют, расщепляются и образуют новые энергетические уровни. В случае отдельных ядер водорода, взаимодействующих с магнитным полем, возникает ситуация, уже изображенная на рис. 11.1 (с. 341). Поскольку направления магнитных моментов ядер могут совпадать с направлением внешнего магнитного поля или иметь противоположное направление, то существует два энергетических уровня, между которыми возможен энергетический переход при определенной частоте. В обобщенном виде эта часто встречающаяся схема показана на рис. 11.20.



**Рис. 11.20.** Энергетические уровни одного изолированного ядра  $H^A$ .

В спектре пиримидина (рис. 11.18) наблюдаются сигналы двух изолированных, не взаимодействующих протонов. Для каждого имеются два энергетических уровня, каждый дает синглет, и в спектре видны два сигнала. В молекуле цитозина (рис. 11.17) оба протона расположены по соседству, что приводит к возникновению четырех энергетических уровней. Направления магнитных моментов каждого из ядер  $H^A$  и  $H^X$  могут совпадать, а могут иметь и противоположное направление по отношению к внешнему полю. В этой системе имеется устойчивое энергетическое состояние, в котором

направления магнитных моментов обоих протонов совпадают с направлением внешнего поля, и одно неустойчивое состояние с противоположным направлением. Между этими уровнями располагаются еще два уровня, которые соответствуют разной направленности магнитных моментов двух ядер. Возбуждение ядра  $\text{H}^{\text{A}}$  из низшего состояния, в котором его магнитный момент совпадает с направлением внешнего поля, в высшее состояние, в котором его магнитный момент противоположен направлению внешнего поля, возможно двумя слегка различающимися путями, обозначенными на диаграмме как  $A_1$  и  $A_2$ . В результате в спектре возникают два близко расположенных резонансных сигнала (рис. 11.21).

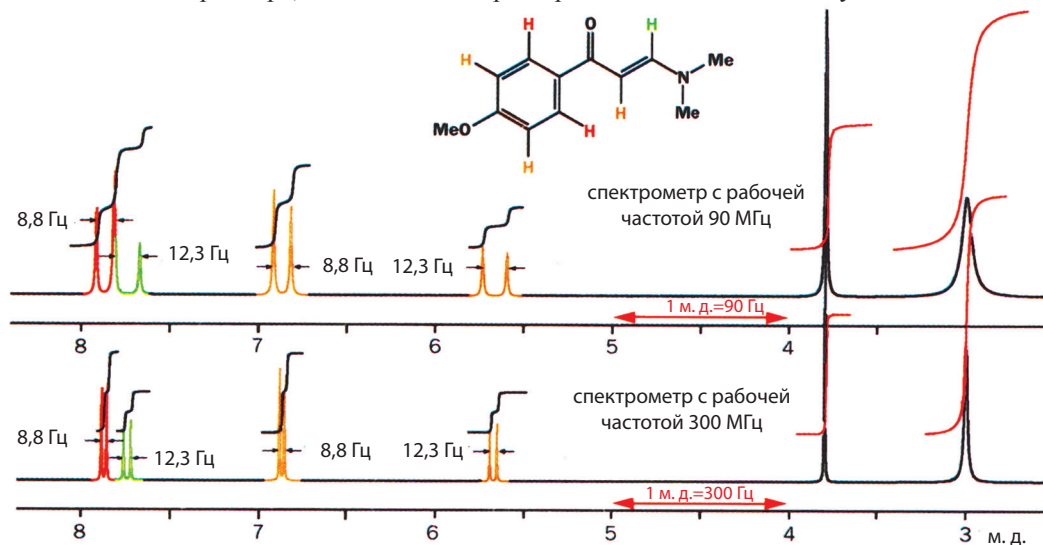
Заметьте, что точно такое же рассмотрение энергетических состояний можно провести и для ядра  $\text{H}^{\text{X}}$ . Если имеются два слабо различающихся энергетических перехода для возбуждения  $\text{H}^{\text{A}}$ , то должно быть и два столь же слабо различающихся энергетических перехода для возбуждения  $\text{H}^{\text{X}}$ . Разность между  $A_1$  и  $A_2$  в точности равна разности  $X_1$  и  $X_2$ . В этом случае сигнал каждого протона в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  состоит из двух линий (дублета), и величины расщеплений линий в этих дублетах *совершенно одинаковые*. Это явление называется **спин-спиновым взаимодействием**. Принято говорить, что между протонами А и Х существует спин-спиновое взаимодействие. Мы будем использовать этот термин в дальнейшем.



**Рис. 11.21. Энергетические уровни двух взаимодействующих ядер  $\text{H}^{\text{A}}$  и  $\text{H}^{\text{X}}$ .**

Вернемся к началу этого раздела и посмотрим на спектр ЯМР  $^1\text{H}$  цитозина. В спектре наблюдаются два дублета двух протонов ароматического кольца. Расстояния между сигналами в дублетах одинаковы (это можно проверить с

помощью линейки), и эти величины называются **константами спин-спинового взаимодействия**  $J$ . В данном случае  $J = 4$  Гц. Почему величины  $J$  измеряют в герцах, а не в миллионных долях? Химические сдвиги измеряют в миллионных долях, потому что при этом их величины одинаковы независимо от рабочей частоты в МГц спектрометра ЯМР. Константы  $J$  измеряют в герцах, так как их величины не зависят от напряженности магнитного поля  $B_0$  спектрометра; они являются характеристиками данной молекулы.



**Рис. 11.22.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  на спектрометрах с разными рабочими частотами.

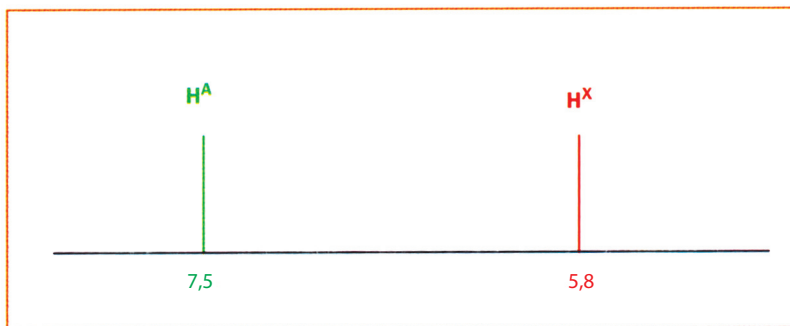
► **Определение констант спин-спинового взаимодействия в герцах из обычных спектров.**

Чтобы определить значение константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) из спектра, записанного на стандартном бланке, проградированном в миллионных долях, нужно знать рабочую частоту спектрометра ЯМР в МГц. Рабочую частоту прибора принято называть при представлении иллюстративного материала, например: спектр ЯМР  $^1\text{H}$  при 250 МГц. Для определения величины КССВ расстояние между линиями измеряют линейкой или измерителем и по горизонтальной шкале определяют его величину в миллионных долях. Миллионные доли преобразуются в герцы простым умножением. Например, 1 м. д. на спектрометре с рабочей частотой 300 МГц соответствует 300 Гц, а на спектрометре с рабочей частотой 90 МГц, соответственно, 90 Гц (рис. 11.22).

• **Спектры на приборах с разной рабочей частотой**

При изменении рабочей частоты спектрометра, например с 80 на 500 МГц, химические сдвиги ( $\delta$ ) в м. д. не изменяются, а константы ССВ ( $J$ ) сохраняют свои величины в Гц.

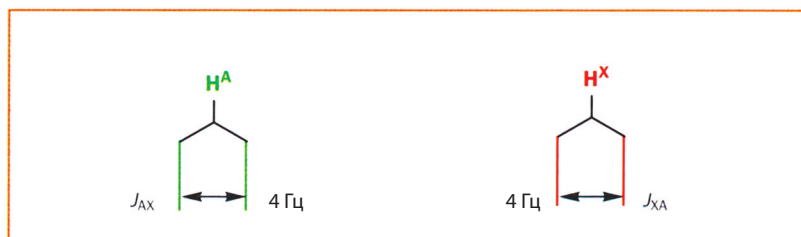
Рассмотрим третий подход к описанию ССВ. Посмотрев снова на спектр, в котором нет ССВ между  $\text{H}^{\text{A}}$  и  $\text{H}^{\text{X}}$ , мы видим, что химические сдвиги сигналов можно определить точно (рис. 11.23).



**Рис. 11.23.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  молекулы в отсутствие ССВ.

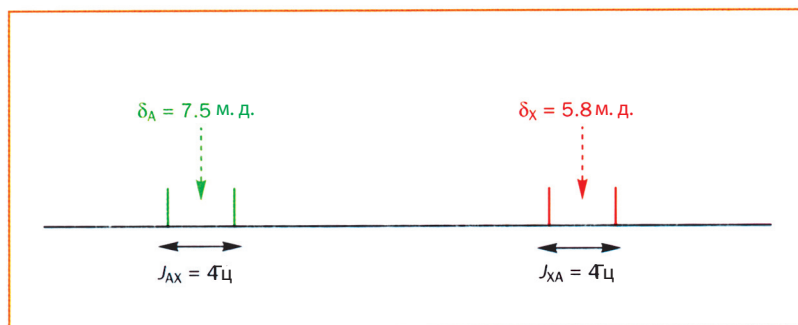
Но картина меняется, когда протоны взаимодействуют и компоненты расщепленного сигнала находятся по обе стороны на равных расстояниях от истинного значения химического сдвига (рис. 11.24).





**Рис. 11.24.** Спин-спиновое взаимодействие между двумя протонами.

Спектр состоит из двух дублетов с одинаковым расщеплением. Химический сдвиг измеряют по положению середины дублета.



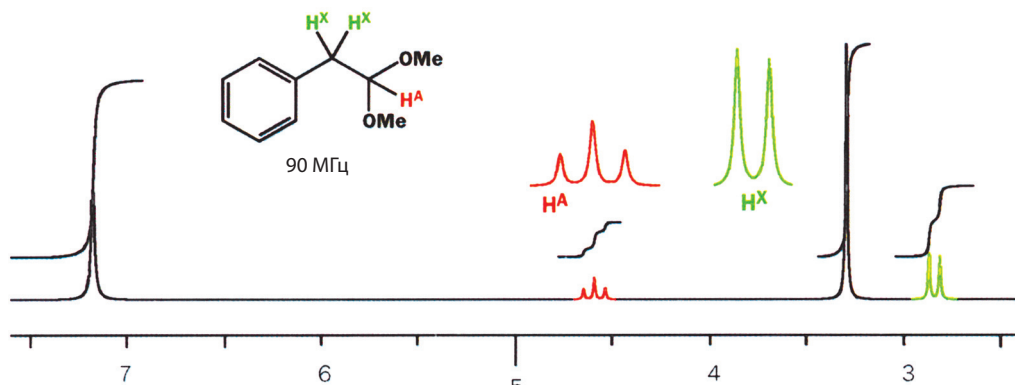
**Рис. 11.25.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  со спин-спиновым взаимодействием.

Представленный на рис. 11.25 спектр принято описывать следующим образом:  $\delta_{\text{H}} 7,5$  (1H, d,  $J$  4 Гц,  $\text{H}^{\text{A}}$ ) и  $5,8$  (1H, d,  $J$  4 Гц,  $\text{H}^{\text{X}}$ ). Основные числа означают химический сдвиг в м. д., в скобках указаны интегральные интенсивности в виде числа атомов H, мультиплетность сигнала (в данном случае «d» обозначает дублет), величина константы ССВ в Гц и отнесение сигналов. Интегрирование происходит по обоим пикам в дублете. Если дублет в точности симметричен, то каждый из его пиков по интенсивности соответствует половине протона. При интегрировании полного сигнала получается правильное число протонов.

Обозначения протонов А и Х имеют определенный смысл. Спектр с двумя одинаковыми дублетами относится к типу АХ. Если А обозначает протон, который мы обсуждаем, то буква Х используется для обозначения протона, который сильно отличается по химическому сдвигу от А. Буквы алфавита используют в качестве линейки – протоны с близкими химическими сдвигами (но не обязательно близкими в структуре) обозначаются близко расположенными а алфавите буквами В, С и т. д., а если они различаются сильно, то используют Х, Y и т. д. Причина этого скоро будет понятна.

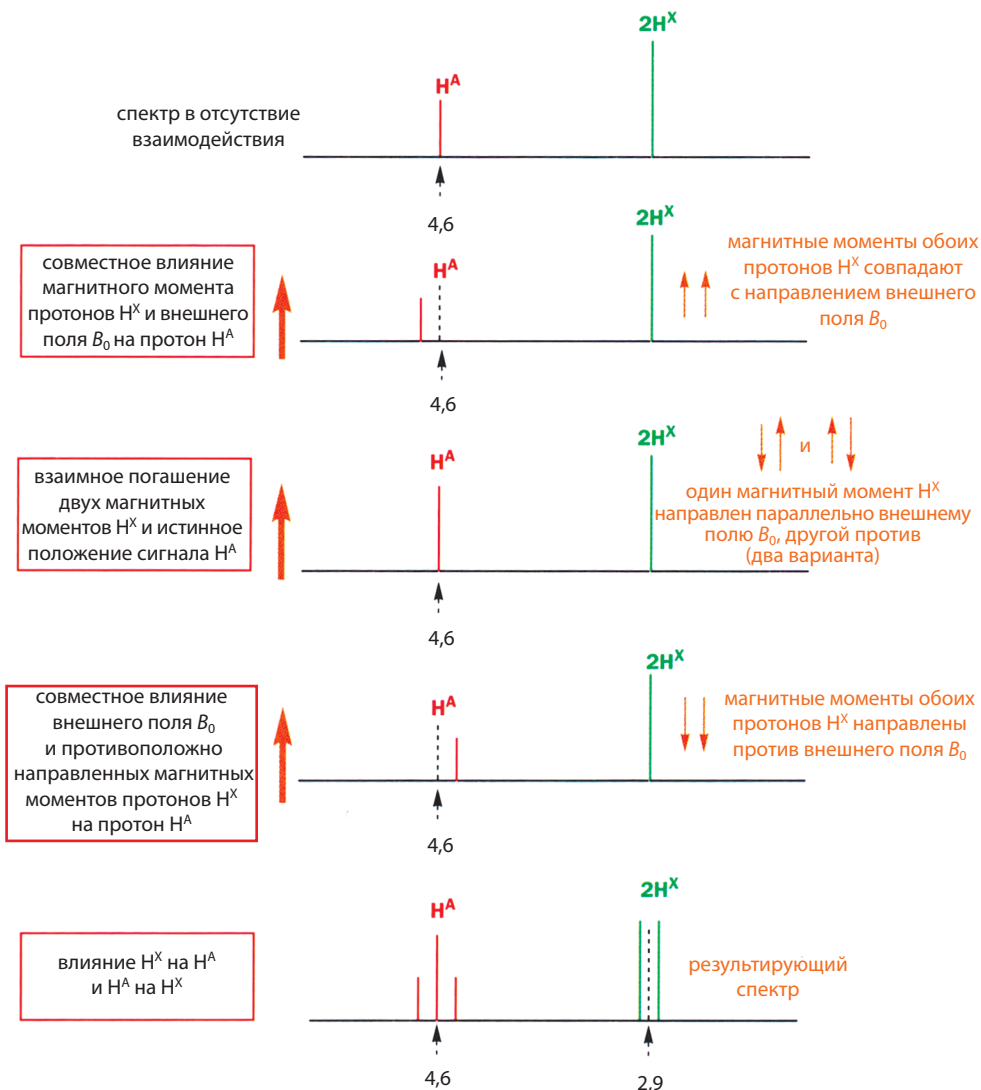
Если спин-спиновым взаимодействием связано большее число протонов, то мультиплетность сигналов усложняется. На рис. 11.26 представлен спектр ЯМР  $^1\text{H}$  широко используемого в парфюмерии вещества с запахом сирени. Это 1-(2,2-диметоксиэтил)бензол – ацеталь с пятью почти эквивалентными ароматическими протонами, дающими сигнал в обычной области (7,2–7,3 м. д.) и с шестью эквивалентными протонами двух одинаковых ОМе-групп. Сигналы оставшихся трех протонов проявляются в виде дублета 2H при 2,9 м. д. и триплета 1H при 4,6 м. д. В ЯМР триплетом называют три находящиеся на равном расстоянии сигнала с отношением интенсивностей 1:2:1.





**Рис. 11.26.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  1-(2,2-диметоксиэтил)бензола.

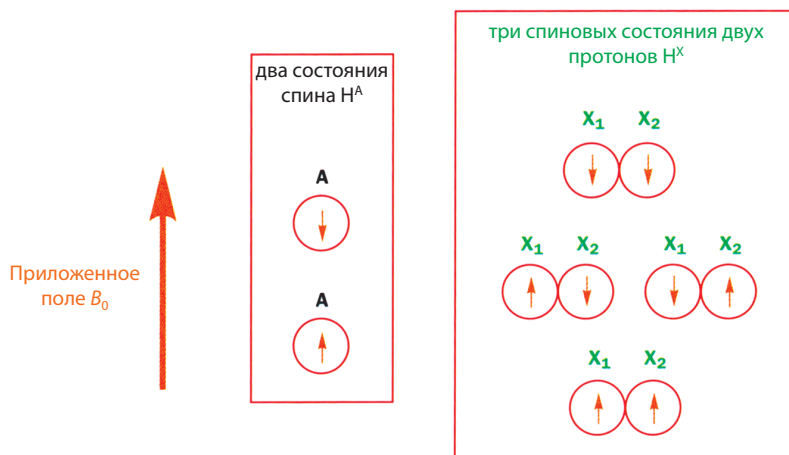
Триплет  $1\text{H}$  от протона  $\text{H}^{\text{A}}$  возникает потому, что для двух эквивалентных протонов  $\text{H}^{\text{X}}$  в  $\text{CH}_2$ -группе, связанных спин-спиновым взаимодействием с ним, возможны три различных энергетических состояния. Магнитные моменты обоих



**Рис. 11.27.** Спин-спиновое взаимодействие протонов в системе  $\text{AX}_2$ .

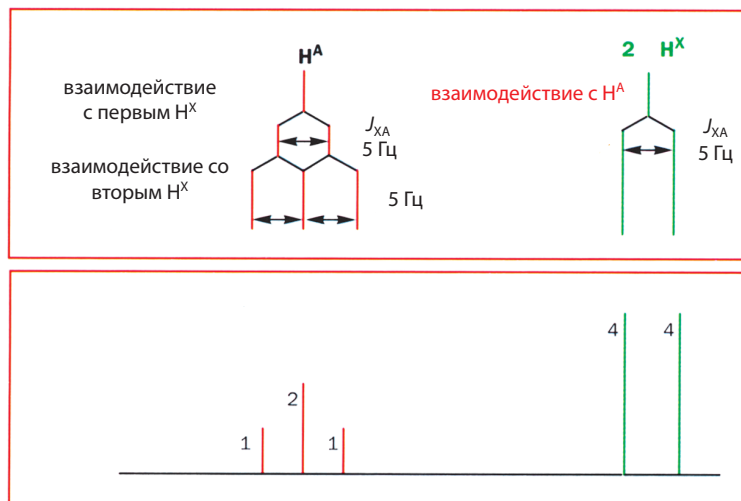
протонов  $\text{H}^X$  могут быть направлены как параллельно внешнему полю, так и против него. Эти состояния, как и в предыдущем случае, могут усиливать и ослаблять внешнее поле  $B_0$ . Но если из двух магнитных моментов протонов  $\text{H}^X$  один направлен по внешнему полю, а другой против него (и наоборот), то суммарного изменения локального магнитного поля в области протона  $\text{H}^A$  нет, и для него имеется только две дополнительные возможности (рис. 11.27). По этой причине для  $\text{H}^A$  наблюдается один сигнал двойной интенсивности с истинной величиной химического сдвига, один сигнал в более сильном поле и один сигнал в более слабом поле, другими словами, триплет с отношением интенсивностей 1:2:1.

Мы можем посмотреть на этот результат с других точек зрения. Имеется единственная возможность, при которой спиновые моменты обоих ядер совпадают, и единственная возможность, при которой спиновые моменты обоих ядер направлены против приложенного поля, но два способа при котором спиновый момент одного ядра направлен по внешнему полю, а другого – против поля. Протон  $\text{H}^A$  взаимодействует с каждым из этих энергетических состояний. В результате получается триплет с отношением интенсивностей 1:2:1 (рис. 11.28).



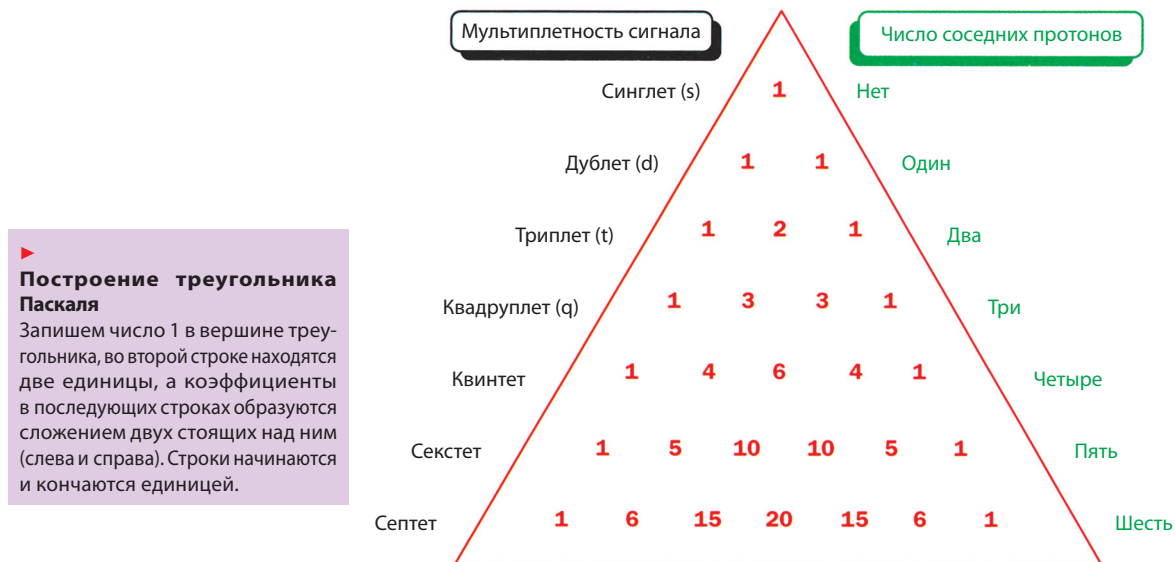
**Рис. 11.28.** Система спинов  $\text{AX}_2$  во внешнем магнитном поле.

На основе нашего третьего подхода посмотрим, как происходит расщепление и возникновение триплетных сигналов (рис. 11.29).



**Рис. 11.29.** Спин-спиновое взаимодействие в системе  $\text{AX}_2$  (вверху) и спектр для спиновой системы  $\text{AX}_2$  (внизу).

Если во взаимодействии участвует большее число протонов и спиновые системы усложняются, то распределение интенсивностей в мультиплете можно получить из треугольника Паскаля, который дает коэффициенты в биномиальном разложении. Если вы не знакомы с этим простым приемом, то он представлен на рис. 11.30.

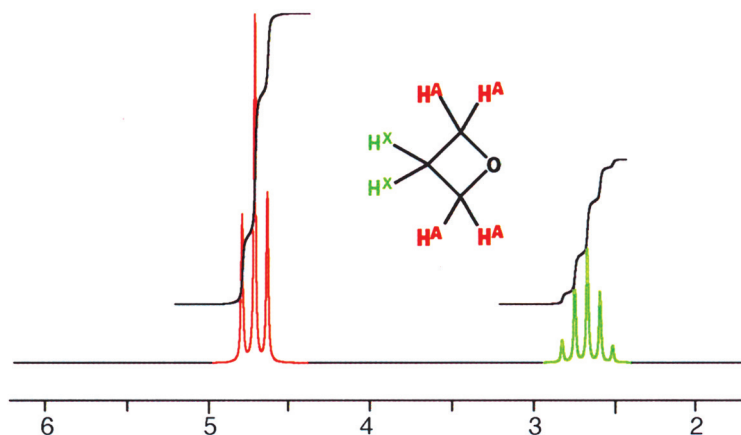


**Рис. 11.30. Треугольник Паскаля.**

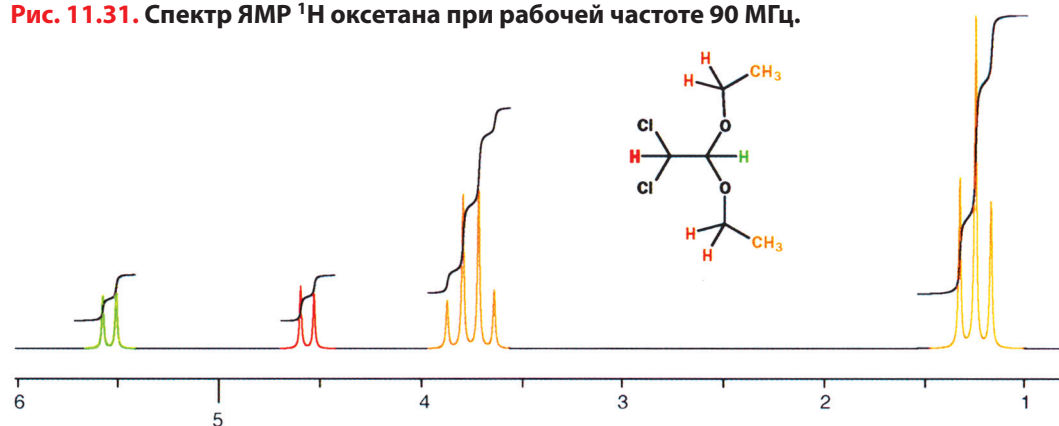
Эти коэффициенты позволяют определить ожидаемый вид мультиплета при взаимодействии протона с  $n$  эквивалентными протонами. Мультиплет содержит  $n + 1$  линий с определяемыми из треугольника Паскаля интенсивностями. До сих пор вы видели дублеты 1:1 (вторая строка треугольника) при взаимодействии с одним протоном и триплеты 1:2:1 (третья строка) при взаимодействии с двумя протонами. Вы часто будете встречать этильные группы ( $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{X}$ ), где группа  $\text{CH}_2$  проявляется в виде квадруплета с интенсивностями 1:2:2:1 и триплета для метильной группы с интенсивностями 1:2:1. Изопропильные группы  $(\text{CH}_3)_2\text{CHX}$  проявляются в спектрах в виде дублета метильной группы 6H и семи сигналов метиновой группы CH. Внешние сигналы септета так слабы (1/20 от интенсивности средней линии), что сигнал часто ошибочно воспринимается как квинтет. Анализ интегральной кривой направит вас по правильному пути.

В качестве простого примера рассмотрим оксетан – простой эфир с четырехчленным циклом. В его спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 11.31) наблюдается триплет 4H двух соседних с кислородом эквивалентных групп  $\text{CH}_2$  и квинтет 2H протонов средней  $\text{CH}_2$ -группы. Каждый протон  $\text{H}^X$  «видит» четыре эквивалентных протона ( $\text{H}^A$ ) и расщепляется на них, давая в спектре квинтет 1:4:6:4:1. Каждый протон  $\text{H}^A$  «видит» два соседних эквивалентных протона  $\text{H}^X$  и расщепляется на них, давая триплет 1:2:1. Интегральные интенсивности четырех компонент в квинтете соответствуют двум протонам, а трех компонент в триплете – четырем протонам.

Более сложен рассматриваемый далее спектр диэтилацетата (1,1-дихлор-2,2-диэтоксигетана) (рис. 11.32). В нем наблюдается пара простых дублетов AX от двух «скелетных» протонов (красного и зеленого цвета) и типичные сигналы этильной группы (квадруплет 2H и триплет 3H). Этильная группа присоединена только к одному заместителю посредством  $\text{CH}_2$ -группы, поэтому химический сдвиг ее протонов указывает на атом,



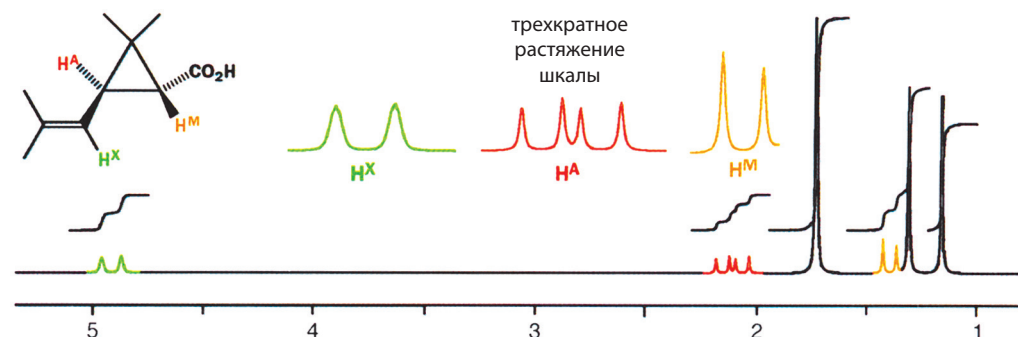
**Рис. 11.31.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  оксетана при рабочей частоте 90 МГц.



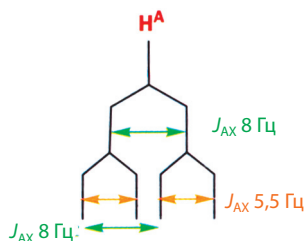
**Рис. 11.32.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  диэтилацетала при рабочей частоте 90 МГц.

с которым она связана. В данном случае сигнал при 3,76 м. д. может принадлежать только группе  $\text{OEt}$ . Естественно, в данной молекуле имеются две эквивалентные группы  $\text{CH}_2$ .

До сих пор мы встречались с примерами, когда протоны имели несколько соседей, но константы ССВ для всех них были одинаковыми. Что происходит, если константы ССВ различаются? В молекуле хризантемовой кислоты (2,2-диметил-3-(2-метил-1-пропенил)-1-циклопропанкарбоновой кислоты) (рис. 11.32), структура которой лежит в основе природных пиретриновых инсектицидов, содержится простейший фрагмент, в котором протон имеет два различных соседа.



**Рис. 11.33.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  хризантемовой кислоты при рабочей частоте 90 МГц.



► Величины констант ССВ двух эквивалентных протонов должны быть одинаковыми, но если протоны различаются, то константы ССВ также должны различаться (хотя иногда эта разница очень мала).

Это интересное соединение с трехчленным циклом выделяют из цветов далматской ромашки (гл. 1). Оно является карбоновой кислотой, содержит две присоединенные к трехчленному циклу метильные группы и двойную связь. По соседству с протоном  $H^A$  находятся два протона  $H^X$  и  $H^M$ . Константы ССВ с  $H^X$  и  $H^M$  равны 8 и 5,5 Гц соответственно (рис. 11.33). На полях показана картина расщепления сигнала  $H^A$ .

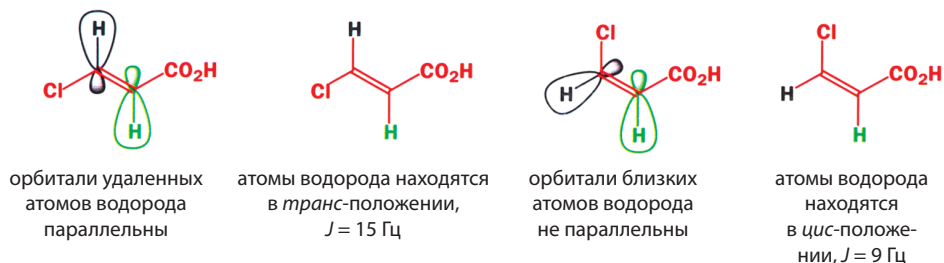
В результате возникает четыре сигнала равной интенсивности, так называемый дублет дублетов, обозначаемый dd. Меньшую константу ССВ можно определить из расстояния между линиями 1 и 2 или 3 и 4, большую константу – по расстоянию между линиями 1 и 3 или 2 и 4. Эти сигналы рассматривают как искаженный триплет, в котором второе взаимодействие слишком мало, чтобы свести центральные линии вместе. В качестве альтернативного варианта триплет можно рассматривать как особый случай дублета дублетов, когда два взаимодействия одинаковы (табл. 11.3).

**Таблица 11.3. Используемые обозначения типов сигналов**

Обозначение	Мультиплетность	Примечания
s	Синглет	Возможно «уширение» сигнала
d	Дублет	Компоненты имеют равную интенсивность
t	Триплет	Отношение интенсивностей должно быть 1:2:1
q	Квадруплет	Отношение интенсивностей должно быть 1:3:3:1
dt	Дублет триплетов	И другие комбинации интенсивностей, такие как dd, dq, tq...
m	Мультиплет	Этого обозначения по возможности следует избегать, но иногда оно необходимо для описания сложных сигналов

### Передача спин-спинового взаимодействия через связь

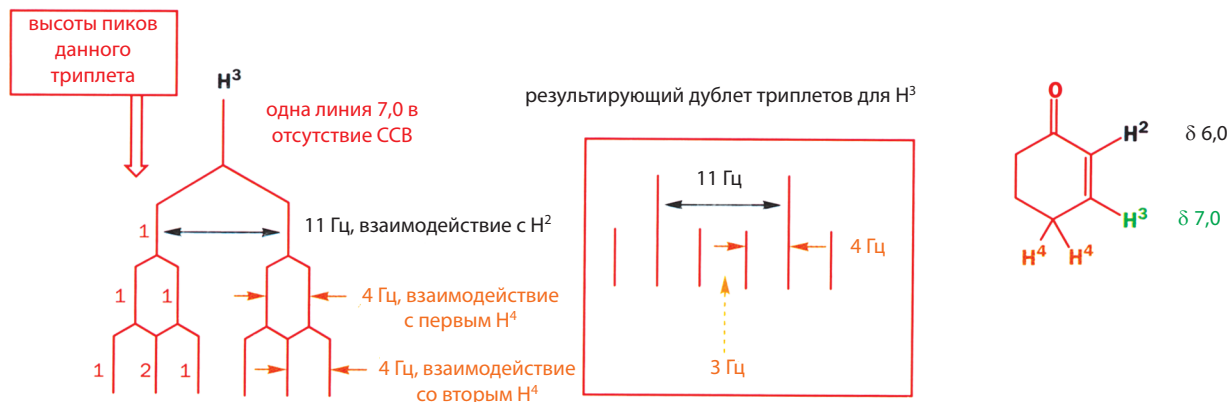
Соседние ядра могут взаимодействовать через пространство или через электроны связей. В действительности спин-спиновое взаимодействие передается через связь; это видно по тому, как изменяются КССВ при изменении формы молекулы. Важным случаем является расположение одного из двух протонов на конце двойной связи. Если два протона находятся в *цис*-положении, то константа ССВ имеет величину около 10 Гц, а если в *транс*-положении, то  $J$  гораздо больше и ее величина достигает 15–18 Гц. Хорошими примерами служат два приведенные ниже галогенопроизводных акриловой кислоты.



Если бы ССВ передавалось через пространство, то ближайшие атомы водорода в *цис*-положении имели бы более высокие значения  $J$ . В действительности, взаимодействие происходит *через связи*, и параллельное расположение орбиталей в *транс*-соединении обеспечивает их лучшее взаимодействие и более высокое значение КССВ.

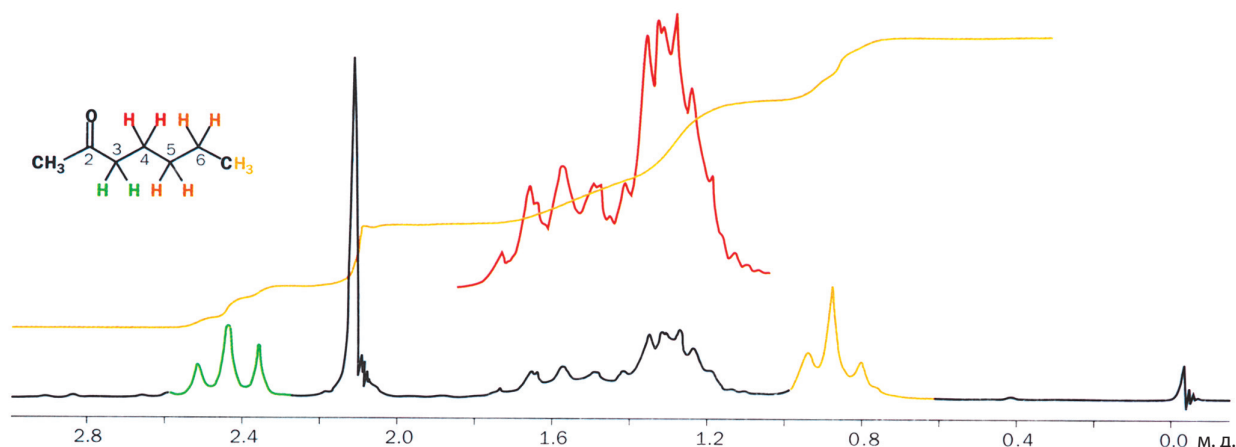
► Орбитальное перекрывание также является причиной предпочтительного *анти*-расположения заместителей в таких химических реакциях, как элиминирование (гл. 19, т. 2) и при фрагментации (гл. 38, т. 3).

При отнесении сигналов в спектре ЯМР константы ССВ так же полезны, как и значения химических сдвигов. Откуда мы знаем, что протоны циклогексенона имеют представленные ниже химические сдвиги? Ответ на этот вопрос содержится в анализе взаимодействий. Протон, соседний с карбонильной группой, имеет одного соседа, и его сигнал проявляется в виде дублета с константой  $J = 11$  Гц, величина которой практически совпадает с величиной для *цис*-положения. Протон с другой стороны двойной связи проявляется в виде дублета триплетов. Внутри каждого триплета расстояние между линиями составляет 4 Гц, а между двумя триплетами 11 Гц, что и показано на рис. 11.34.



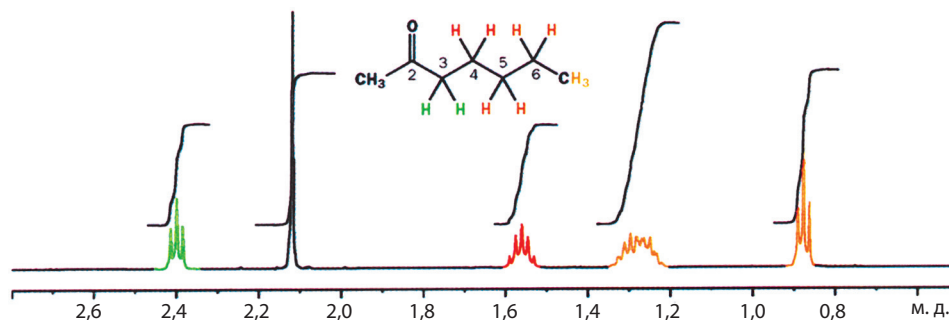
**Рис. 11.34.** Константы ССВ в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  циклогексенона.

Так проявляется в спектре взаимодействие протона с различными группами соседних протонов с различающимися константами ССВ. При этом могут возникать мультиплеты различного вида, многие из них удается расшифровать, а некоторые – нет. Интерпретация сложных спектров облегчается при использовании спектрометров с более сильными магнитными полями. В качестве примера рассмотрим спектр феромона опасности пчелы, с которым мы уже встречались в гл.3. Спектр ПМР этого соединения, записанный на старом спектрометре с рабочей частотой 90 МГц, показан на рис. 11.35.



**Рис. 11.35.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  феромона опасности пчелы при рабочей частоте 90 МГц.

В этом спектре мы видим синглет изолированной метильной группы, помеченной черным цветом, триплет соседней с кетоном метиленовой группы (C-3, отмечен зеленым цветом) около 2,5 м. д. и несколько уширенный триплет концевой метильной группы (C-7, отмечен оранжевым цветом) около 0,9 м. д. Оставшиеся сигналы перекрываются, т.е. налагаются друг на друга в спектре. Теперь посмотрим, что происходит, когда спектр регистрируют на более совершенном спектрометре с рабочей частотой 500 МГц (рис. 11.36).



**Рис. 11.36.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  феромона опасности пчелы при рабочей частоте 500 МГц.

Во-первых, заметим, что величины химических сдвигов не изменяются. Однако теперь все сигналы хорошо разрешены. Причина в том, что величина  $J$  в Гц остается неизменной, и величина взаимодействия 7 Гц для триплета метильной группы при 90 МГц составляет  $7/90 = 0,078$  м. д., а при 500 МГц  $7/500 = 0,014$  м. д. В спектре, зарегистрированном на приборе с высокой напряженностью магнитного поля, хорошо видны синглет и два триплета, но теперь также ясно проявился квинтет показанной красным цветом  $\text{CH}_2$ -группы при C-4, сигналы протонов которой расщепляются на двух соседних  $\text{CH}_2$ -группах с одинаковой константой ССВ 7 Гц. Остались неразрешенными сигналы двух метиленовых групп при C-5 и C-6. Но это не столь важно, так как мы знаем схему спин-спинового взаимодействия. Триплет метильной группы C-7, помеченной оранжевым цветом, показывает, что она следует за  $\text{CH}_2$ -группой, а квинтет метиленовых протонов C-4 показывает, что эта группа соседствует с двумя группами  $\text{CH}_2$ . Мы уже знаем об одной из них, это C-5, и можем заключить, что другая находится при C-6.

### **Константы спин-спинового взаимодействия зависят от трех факторов**

В гептаноне все константы ССВ имеют примерно одинаковую величину, но в циклогексеноне они заметно различаются. Что определяет величину констант ССВ? Существуют три фактора.

- Число связей между взаимодействующими протонами.
- Двугранный угол между двумя связями C–H.
- Электроотрицательность заместителей.

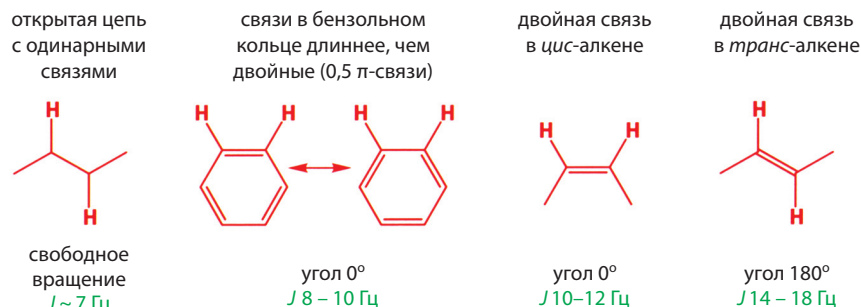
До сих пор мы рассматривали константы ССВ между атомами водорода, связанными с соседними атомами углерода. Константа взаимодействия через три связи ( $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$ ) обозначается  $^3J_{\text{HH}}$ . Эти константы в молекулах с открытой цепью и свободным внутренним вращением, как в случае гептанона, имеют величины около 7 Гц. Длины связей C–H изменяются незначительно, но связи C–C могут быть



простыми и двойными. Двойная связь в циклогексеноне гораздо короче, чем простая связь. Константы ССВ ( $^3J_{\text{HH}}$ ) между протонами, разделенными двойной связью, обычно больше, чем 7 Гц (11 Гц в циклогексеноне). Константы ССВ  $^3J_{\text{HH}}$  называются вицинальными, так как рассматриваемые протоны связаны с соседними атомами углерода.

В молекулах с открытой цепью вращение вокруг одинарных связей С–С свободное, поэтому происходит усреднение значений  $J$  во времени по всем поворотным изомерам. Вокруг двойных связей нет вращения, две связи С–Н находятся в одной плоскости и угол между ними фиксирован. В плоскости молекулы алкена двугранные углы между связями С–Н составляют либо  $0^\circ$  (*цис*), либо  $180^\circ$  (*транс*). Константы ССВ в бензольном кольце несколько меньше, чем в *цис*-алкене, так как связь длиннее (порядок связи примерно 1,5, а не 2)<sup>1)</sup>.

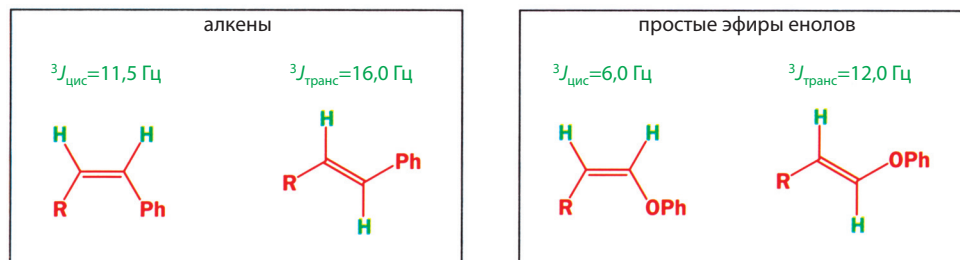
Константы ССВ  $^3J_{\text{HH}}$



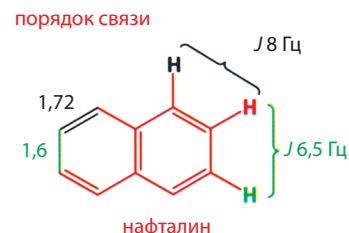
В молекуле нафталина длины связей по периферии обоих колец неодинаковы. Самая короткая связь между кольцами, а длины других связей показаны в формуле на полях. Константа ССВ через более короткую связь больше (8 Гц), чем через более длинную (6,5 Гц).

Влияние электроотрицательности наглядно видно при сравнении обычных алкенов и простых эфиров енолов. Сопоставим два ряда соединений с *цис*- и *транс*-расположением двойной связи. В одном ряду концевой группой является фенильная группа, в другом – феноксильная OPh. **Внутри каждой** рамки размещен один ряд и, как мы ожидали, константы для *транс*-взаимодействий больше по величине, чем для *цис*-взаимодействий. Но если сравнивать оба ряда, то оказывается, что для эфиров енолов константы имеют меньшие значения. *транс*-Взаимодействия для них несколько больше, чем *цис*-взаимодействия для алкенов. Электроноакцепторный атом кислорода понижает электронную плотность на связи С–Н в эфирах енолов и ослабляет взаимодействие через химические связи.

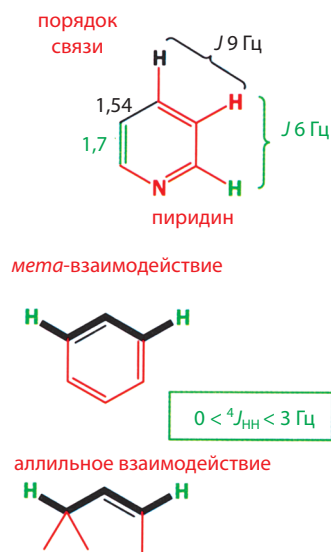
**Влияние электроотрицательных заместителей на константы  $^3J_{\text{HH}}$  в алкенах и простых эфирах енолов**



■ Сопряжение в нафталеине рассмотрено в гл. 7 на с. 249–250.



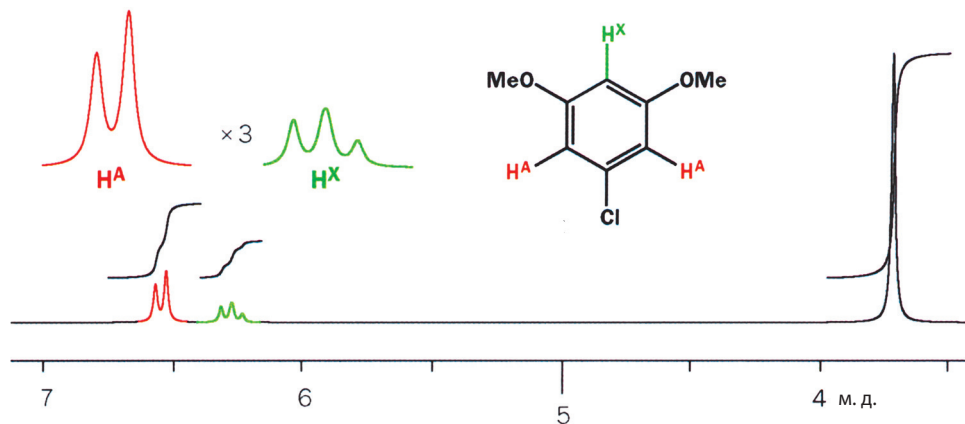
<sup>1)</sup> Длина изолированной двойной связи  $1,335 \pm 0,005 \text{ \AA}$ , длина связи С–С в ароматическом кольце  $1,394 \pm 0,005 \text{ \AA}$ . – Прим. перев.



Другой хороший пример влияния электроотрицательного атома как заместителя дают вицинальные константы ССВ в пиридинах. Хотя порядок связи между С-3 и С-4 в молекуле пиридина в действительности несколько понижен по сравнению с тем, который наблюдается в ароматических карбоциклах, величины  ${}^3J_{\text{HH}}$  через связь С-3–С-4 почти такие же, как в ароматическом кольце (сравните с приведенными выше данными по нафталину). В то же время константы через связь С-2–С-3, которая расположена ближе к электроотрицательному атому азота, уменьшена.

Спин-спиновое взаимодействие в спектре проявляется только в том случае, если связанные им ядра неэквивалентны. Поэтому взаимодействие через одну связь в молекуле водорода  ${}^1J_{\text{HH}}$  не видно, но всегда наблюдаются такие константы спин-спинового взаимодействия между гетероядрами. В спектрах ЯМР  ${}^{13}\text{C}$  органических молекул, например, всегда проявляются прямые константы спин-спинового взаимодействия  ${}^1J({}^{13}\text{C}-{}^1\text{H})$ , которые также несут очень важную информацию о строении молекул. Однако в этом случае спектры ЯМР  ${}^{13}\text{C}$  становятся столь сложными, что их трудно интерпретировать. Поэтому обычно такие спектры записывают в условиях двойного резонанса, специальным приемом (двойной резонанс) подавляя спин-спиновое взаимодействие между ядрами  ${}^{13}\text{C}$  и  ${}^1\text{H}$ . Именно поэтому спектры ЯМР  ${}^{13}\text{C}$ , которые мы рассматривали в гл. 3, имели такой простой вид. Константы спин-спинового взаимодействия через 4 и большее число связей называют *дальними константами спин-спинового взаимодействия*. Константы взаимодействия между протонами через четыре связи  ${}^4J_{\text{HH}}$  обычно очень малы и в спектре не проявляются или приводят к уширению сигналов. Однако в некоторых особых случаях такие взаимодействия проявляются в виде расщеплений. Наиболее важными из них являются *мета-взаимодействие* между протонами в ароматических кольцах и *аллильное взаимодействие* в алкенах. В обоих случаях орбитали связей С–Н могут располагаться зигзагообразно, что обеспечивает их максимальное перекрывание. Расположение связей при таком взаимодействии похоже на букву W и этот тип взаимодействия называется **W-взаимодействием**. Даже при таком выгодном расположении атомов величины  ${}^4J_{\text{HH}}$  малы, около 1–3 Гц.

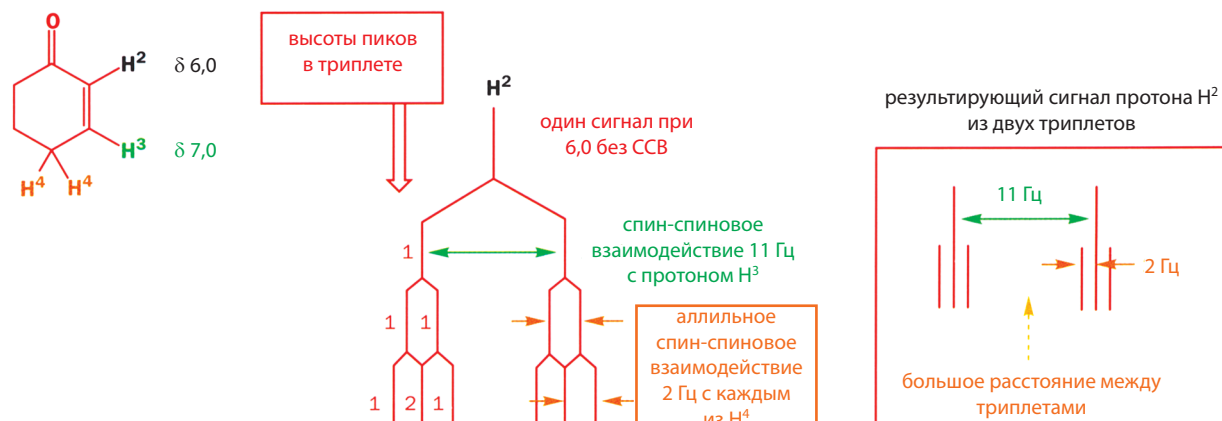
*мета*-Взаимодействия часто наблюдаются в спектрах наряду с *орто*-взаимодействиями, но на рис. 11.37 представлен спектр, в котором *орто*-взаимодействия отсутствуют, так как ни один протон не имеет непосредственных соседей. Здесь два эквивалентных протона  $\text{H}^{\text{A}}$ , в *мета*-положениях к каждому из которых находится еще один протон  $\text{H}^{\text{X}}$ . Они дают сигнал



**Рис 11.37.** Спектр ЯМР  ${}^1\text{H}$  с *мета*-взаимодействием при рабочей частоте 60 МГц.

в виде дублета  $2\text{H}$ . У расположенного между двумя ОМе-группами протона  $\text{H}^X$  два эквивалентных соседа  $\text{H}^A$  в *мета*-положениях, и его сигнал проявляется в виде триплета  $1\text{H}$ . Константа ССВ невелика ( $J \sim 2,5$  Гц).

Молекулу с аллильным взаимодействием мы уже встречали. Мы детально обсуждали, почему протон  $\text{H}^3$  в циклогексеноне дает дублет триплетов. Сигнал  $\text{H}^2$  также имеет вид дублета триплетов, который хуже разрешен, поскольку его расщепление обусловлено малой (около 2 Гц) константой спин-спинового взаимодействия  $^4J_{\text{HH}}$  (аллильное взаимодействие) с протонами группы  $\text{CH}_2$  при С-4. На рис. 11.38 представлена схема появления такого расщепления, которую можно сравнить с уже рассмотренной для циклогексенона.

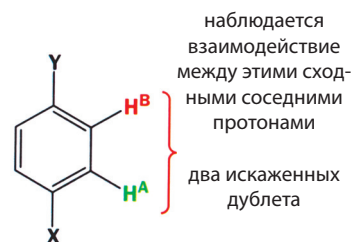
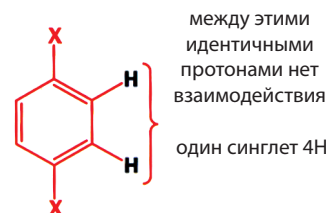


**Рис. 11.38.** Спин-спиновое взаимодействие в аллильной системе.

### Взаимодействие между эквивалентными протонами

Мы уже видели, что спин-спиновое взаимодействие между эквивалентными протонами не приводит к появлению мультиплетности в спектре. Три протона метильной группы образуют спиновую систему  $A_3$  и всегда дают синглетный сигнал, который расщепляется в мультиплет при взаимодействии с другими протонами. Между эквивалентными соседними протонами также нет взаимодействия. На сс. 354-355 было показано, что в *пара*-дизамещенных бензолах с одинаковыми заместителями сигналы всех протонов ароматического кольца являются синглетами. Мы видели также, что два неэквивалентных протона, образующих спиновую систему  $A_X$ , дают два отдельных дублета. Посмотрим, как себя ведут сигналы протонов в промежуточных случаях. Что происходит в случае сходных соседних протонов? Сливаются ли два дублета спиновой системы  $A_X$  в синглет спиновой системы  $A_2$ ? Можно предположить, что это не так. Переход происходит постепенно. Предположим, что в ароматическом кольце имеется два соседних неэквивалентных протона. На рис. 11.39 показаны наблюдаемые спектры.

Критическим фактором является отношение разности резонансных частот двух протонов (произведение разности химических сдвигов ( $\Delta\delta$ ) на рабочую частоту спектрометра  $\nu$ ) к константе  $J$ . Если  $\nu\Delta\delta$  гораздо больше, чем  $J$ , то сигналы не искажены. Например, если  $\Delta\delta$  равно 4 м. д. при рабочей частоте 250 МГц (=1000 Гц), а значение константы  $J$  составляет 7 Гц, то данное условие выполняется и мы наблюдаем спектр типа  $A_X$  в виде двух дублетов 1:1. По мере того, как отношение  $\nu\Delta\delta/J$  приближается к 1, интенсивности внутренних сигналов двух дублетов увеличиваются, а интенсивности внешних уменьшаются. Затем, когда  $\Delta\delta$  обращается в нуль,



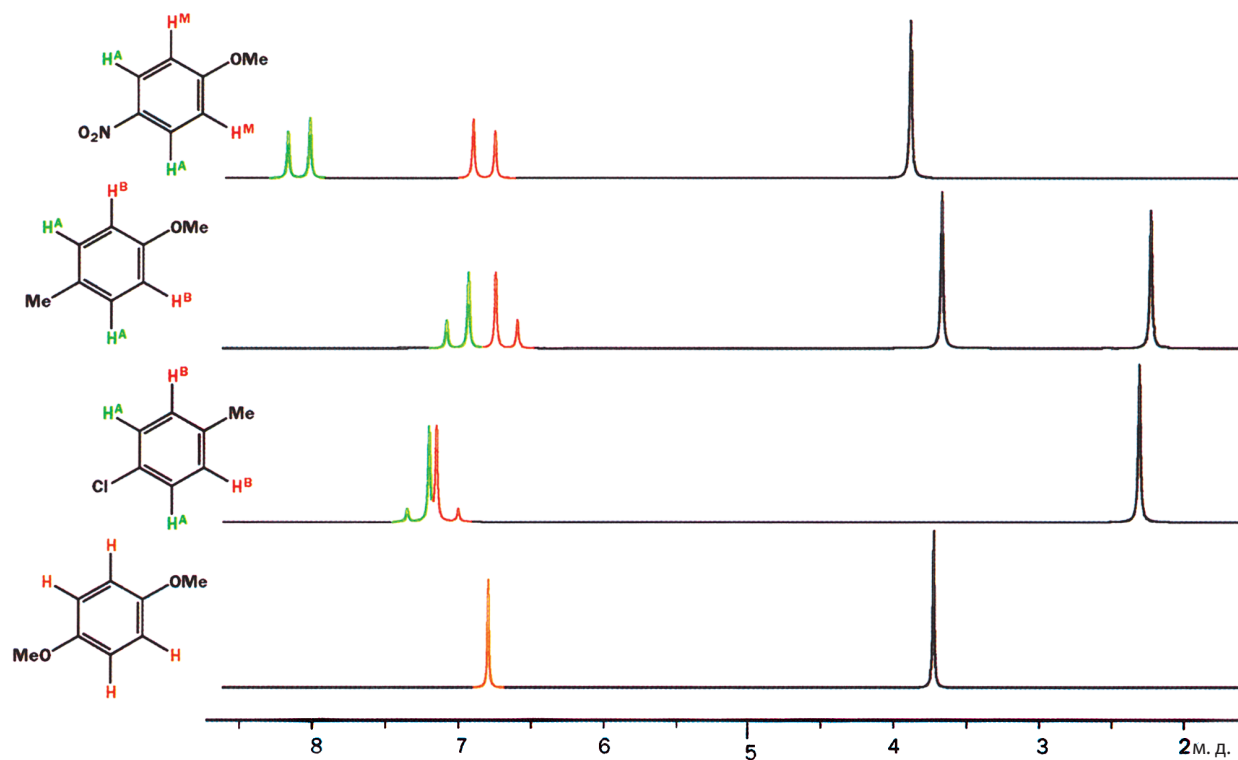
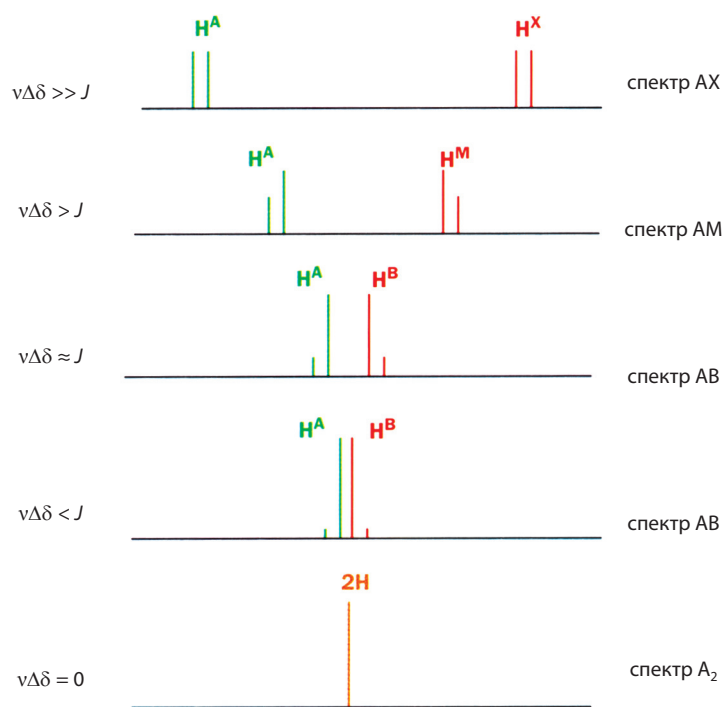
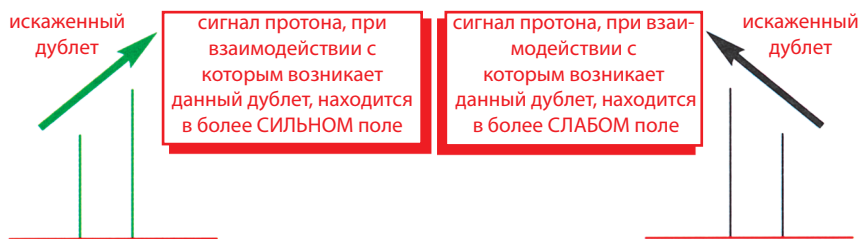
Рис. 11.39. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  замещенных бензолов.

Рис. 11.40. Различные типы систем из двух спинов.

внешние линии исчезают, внутренние сигналы сливаются в синглет, и мы получаем спектр типа  $A_2$ . Эта эволюция показана на рис. 11.40.

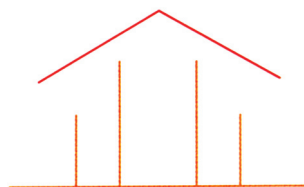
Последние спектры, где искажения велики, но протоны еще остаются неэквивалентными, относятся к виду АВ, так как невозможно обсуждать  $H^A$  без рассмотрения  $H^B$ . Расстояние между двумя внутренними линиями может быть меньше расстояния между линиями внутри каждого дублета, а иногда все четыре линии могут находиться на равных расстояниях.

Ниже на схеме показаны два варианта спектра АВ, хотя в действительности их гораздо больше. Верхний кончик стрелки, нарисованной над дублетом, всегда направлен в сторону сигнала того протона, с которым взаимодействует рассматриваемый протон.



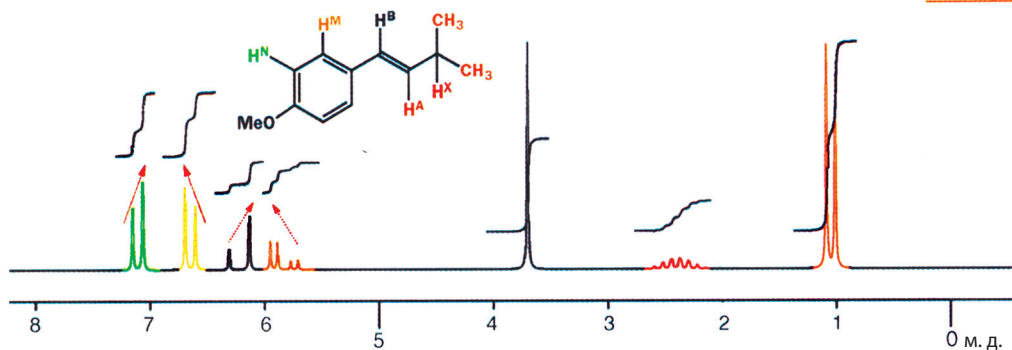
В этом случае в спектре АВ отношение интенсивностей линий составляет 1:3:3:1, т.е. он выглядит совершенно так же, как квадруплет  $X_2$ , возникающий в системе  $A_3X_2$  за счет спин-спинового взаимодействия двух эквивалентных протонов  $X_2$  с тремя эквивалентными протонами  $A_3$ . Однако при расшифровке реальных спектров всегда удастся различить эти два случая и избежать ошибочной интерпретации, если использовать данные по интегральной интенсивности сигналов и помнить, что в спектре  $A_3X_2$  всегда должен присутствовать и триплет  $A_3$  с соотношением интенсивностей компонентов 1:2:1 и тем же расстоянием между линиями, что и в квадруплете.

дублеты с «эффектом крыши»



Говоря образно, в системе АВ наблюдается «эффект крыши» с низкими стенами и высокой серединой. Посмотрите на дублеты (или любые другие сигналы, обусловленные взаимодействующими протонами) этого типа.

Закончим этот раздел примером спектра *para*-дизамещенного бензола с «эффектом крыши» как в системе АВХ, так и в изопротильной группе.



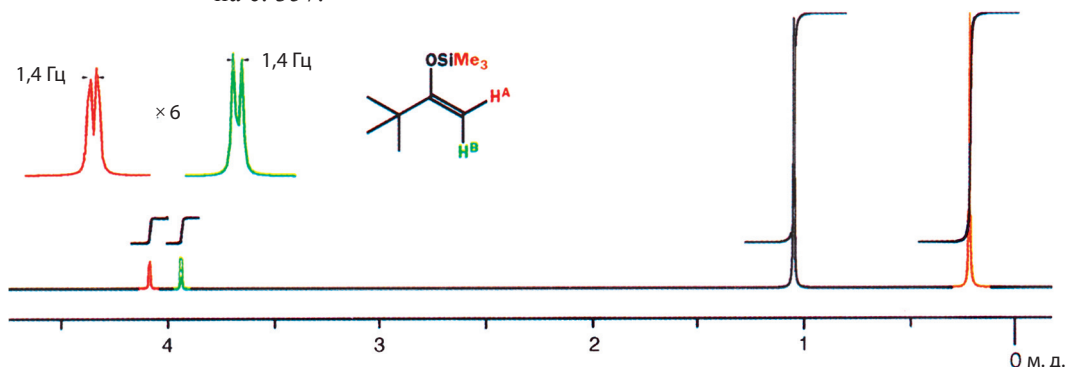
**Рис. 11.41.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  *para*-дизамещенного бензола с «эффектом крыши» при рабочей частоте 90 Гц.

В ароматическом кольце присутствуют две пары протонов, обозначенных на рис. 11.41 как  $H^N$  и  $H^M$ . Они дают в спектре пару искаженных дублетов (2H каждый), что указывает на *para*-дизамещенный бензол. В действительности этот спектр более сложен, чем простой спектр АВ, но при качественном анализе этим можно в большинстве случаев пренебречь. А вот протоны  $H^A$  и  $H^B$  при двойной связи образуют АВ-часть спектра АВХ. Константа спин-спинового взаимодействия между ними велика ( $J(\text{транс})=16$  Гц, а один из сигналов дополнительно расщепляется за счет взаимодействия с удаленным протоном. Большие дублеты искажены (АВ), но компоненты в дублетах, возникающих за счет взаимодействия с  $H^X$  в правой части спектра АВ, имеют равную высоту. Удаленный протон X является частью изопротильной группы и взаимодействует с  $H^B$  и шестью эквивалентными метильными протонами. Обе константы  $J$  имеют почти одинаковую величину, и сигнал расщепляется

семью протонами в октет. Он выглядит как секстет: поскольку отношения интенсивностей линий в октете должны быть 1:7:21:35:35:21:7:1 (из треугольника Паскаля), неудивительно, что внешние линии исчезли в шумах.

**Спин-спиновое взаимодействие может наблюдаться и между геминальными протонами, расположенными у одного атома углерода**

Нам встречались случаи, когда геминальные протоны неэквивалентны, — это терминальные алкены. Если эти протоны неэквивалентны, то спин-спиновое взаимодействие между ними обязательно приводит к появлению расщеплений в спектре, поскольку они достаточно близко расположены друг к другу. Однако константы спин-спинового взаимодействия обычно очень малы. На рис. 11.42 представлен пример, с которым мы уже встречались на с. 357.

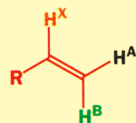


**Рис. 11.42. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  аллилового эфира енола при рабочей частоте 200 МГц.**

Так как вращение относительно двойной связи отсутствует, то между двумя различающимися протонами, присоединенными к одному атому углерода, проявляется спин-спиновое взаимодействие с небольшой константой  $^2J_{\text{HH}} = 1,4$  Гц. Константа  $^2J_{\text{HH}}$  называется геминальной.

Это означает, что три протона при двойной связи в монозамещенных алкенах будут давать очень характерные спектры. Три разные константы  $J$  в них различаются очень сильно, поэтому возникающий спектр спиновой системы ABX имеет характерный вид.

**Протонный спектр ЯМР ВИНИЛЬНОЙ группы**

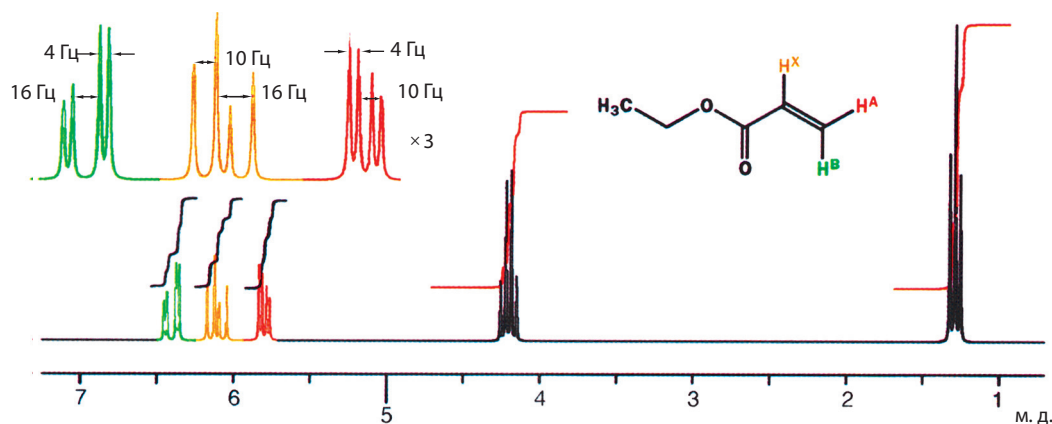


$J_{\text{AB}}$  очень маленькая (0–2 Гц)  
 $J_{\text{AX}}$  (цис) большая (10–13 Гц)  
 $J_{\text{BX}}$  (транс) очень большая (14–18 Гц)

На рис. 11.43 показан для примера спектр этилакрилата (этилпропеноата, мономера для синтеза акриловых полимеров) — соединения с такой винильной группой. На первый взгляд, спектр кажется довольно сложным, но, зная характерные значения констант, довольно легко провести отнесение сигналов.

Самая большая константа  $J$  (16 Гц) возникает, очевидно, между атомами X и B (транс-взаимодействие), средняя  $J$  (10 Гц) — между X и A (цис-взаимодействие), самая маленькая величина  $J$  для геминального взаимодействия между A и B (4 Гц). На этом основании можно отнести

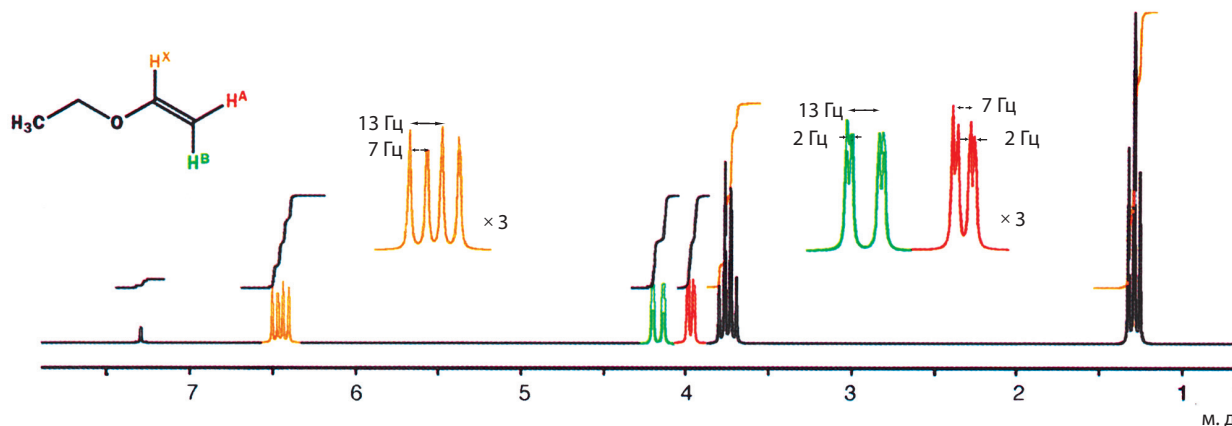




**Рис. 11.43.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  этилакрилата при рабочей частоте 200 МГц.

сигналы всех протонов: А – 5,80 м. д.; В – 6,40 м. д.; Х – 6,11 м. д. Странно, что сигнал Х расположен между сигналами А и В. Отнесения, основанные на величинах констант, более надежны, чем сделанные на основании значений химических сдвигов.

В этилвиниловом эфире, который используется как реагент для защиты спиртовой группы, имеется винильная группа в енольном фрагменте. В этом соединении все константы ССВ имеют меньшую величину из-за влияния электроотрицательности атома кислорода, который в этом случае непосредственно соединен с двойной связью.



**Рис. 11.44.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  винилэтилового эфира в  $\text{CDCl}_3$  при частоте 200 МГц.

В спектре этого соединения (рис. 11.44) тоже легко провести отнесение сигналов протонов винильной группы, так как константы ССВ 13, 7 и 2 Гц относятся к *транс*-, *цис*- и геминальному типу соответственно. Кроме того, Х связан с расположенным рядом с кислородом атомом углерода, и поэтому его сигнал смещен в область более слабого поля, в то время как А и В находятся в области повышенного экранирования из-за сопряжения неподеленных пар кислорода с двойной связью (см. с. 355).

Геминальное взаимодействие между протонами при насыщенном атоме углерода можно наблюдать только тогда, когда протоны  $\text{CH}_2$ -группы различаются (неэквивалентны). Мы уже видели пример такого типа – мостиковая группа  $\text{CH}_2$  в спектре миртенала (с. 347). Константа ССВ для мостиковых протонов  $J_{\text{AB}}$  имеет величину 9 Гц.

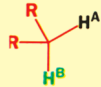
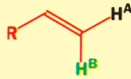




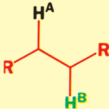
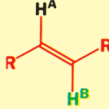
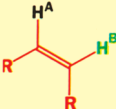
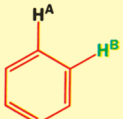
В соединениях с открытой цепью два протона в группе  $\text{CH}_2$  могут проявляться как неэквивалентные даже при свободном вращении вокруг простых связей, если в молекуле присутствует хиральный центр (см. гл. 16). Геминальные константы ССВ при насыщенном атоме углерода обычно гораздо больше (10–16 Гц), чем в ненасыщенных системах.

### Типичные величины констант ССВ

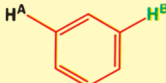
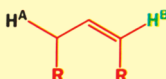
#### Геминальные $^2J_{\text{HH}}$

насыщенные соединения		10–16 Гц
ненасыщенные соединения		0–3 Гц

#### Вицинальные $^3J_{\text{HH}}$

насыщенные соединения		6–8 Гц
ненасыщенные <i>транс</i> -соединения		14–16 Гц
ненасыщенные <i>цис</i> -соединения		8–11 Гц
ароматические соединения		6–9 Гц

#### Константы дальнего взаимодействия $^4J_{\text{HH}}$

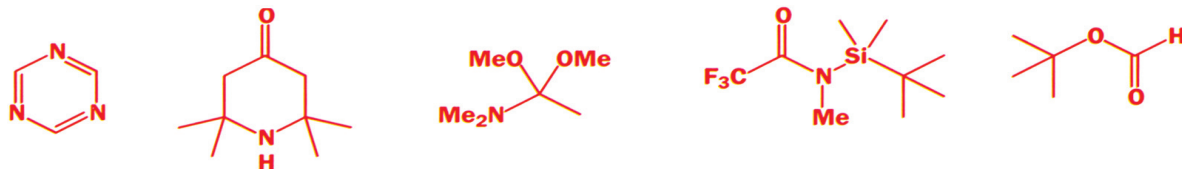
<i>мета</i>		1–3 Гц
аллильные		1–2 Гц

## Заключение

В данной главе и гл. 3 вы познакомились со всеми важнейшими спектроскопическими методами, которые применяются для определения структуры молекул органических соединений. Теперь вы уже оценили, насколько велики возможности спектроскопии ЯМР по сравнению с другими методами. Мы уверены, что при изучении материала последующих глав вы не раз будете возвращаться к этой главе. Мы еще многое расскажем о спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и специально вернемся к ней в гл. 15, где рассмотрим, как совместно используются все спектроскопические методы, и в гл. 32, где расскажем, какие сведения дает метод ЯМР о форме молекул.

## Задачи

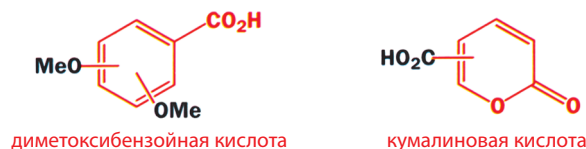
1. Сколько сигналов будет наблюдаться в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  каждого из следующих соединений? Оцените величины химических сдвигов сигналов.



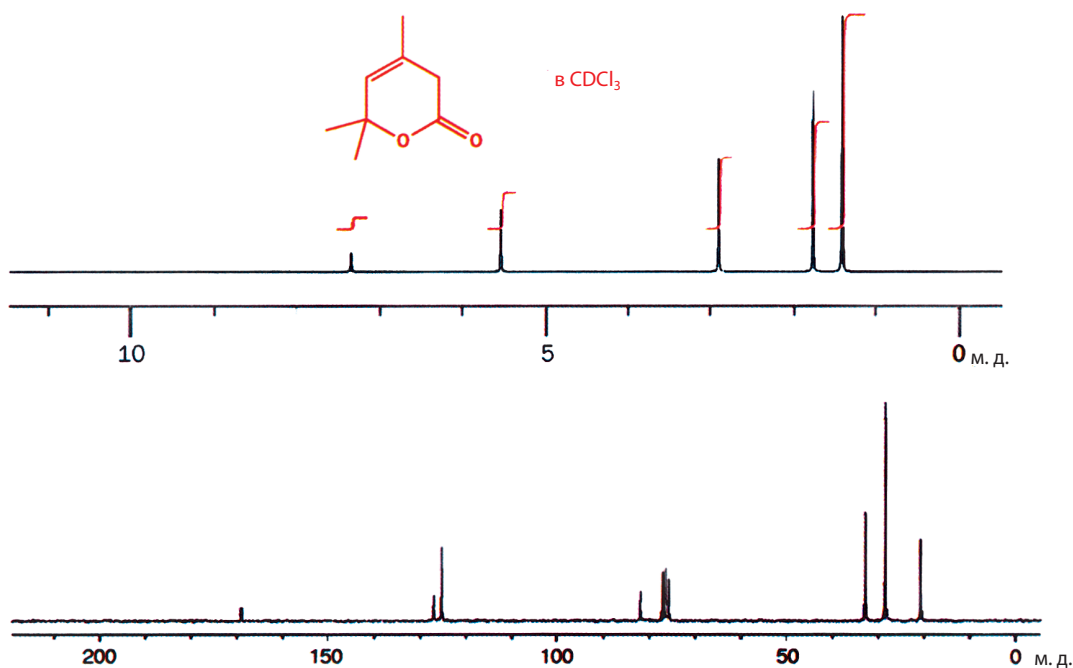
2. Прокомментируйте химические сдвиги сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  следующих трех соединений и определите, действительно ли существует корреляция между химическими сдвигами и  $\text{pK}_a$ .

Соединение	$\delta_{\text{H}}$ , м. д.	$\text{pK}_a$
$\text{CH}_3\text{NO}_2$	4,33	10
$\text{CH}_2(\text{NO}_2)_2$	6,10	4
$\text{CH}(\text{NO}_2)_3$	7,52	0

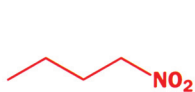
3. Один из изомеров диметоксибензойной кислоты имеет следующий спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 3,85 (6H, s), 6,63 (1H, t,  $J$  2 Гц), 7,17 (2H d,  $J$  2 Гц), а один из изомеров кумалиновой кислоты – 6,41 (1H, d,  $J$  10 Гц), 7,82 (1H, dd,  $J$  2, 10 Гц), 8,51 (1H, d,  $J$  2 Гц). Какие это изомеры в каждом случае? Заместители, показанные черным цветом, могут находиться при любом атоме углерода.



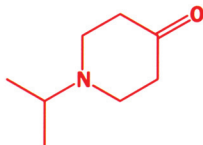
4. Проведите отнесение сигналов в спектрах ЯМР данного соединения (это означает, что нужно указать, какой сигнал принадлежит каждому атому) и обоснуйте его.



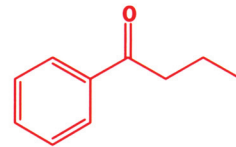
5. Проведите отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  следующих соединений и объясните мультиплетности сигналов.



$\delta_{\text{H}}$  0,97 (3H, t,  $J$  7 Гц)  
1,42 (2H, секстет,  $J$  7 Гц)  
2,00 (2H, квинтет,  $J$  7 Гц)  
4,40 (2H, t,  $J$  7 Гц)

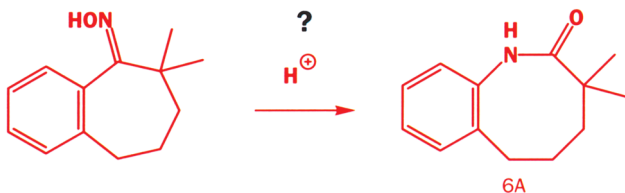


$\delta_{\text{H}}$  1,08 (6H, d,  $J$  7 Гц)  
2,45 (4H, t,  $J$  5 Гц)  
2,80 (4H, t,  $J$  5 Гц)  
2,93 (1H, септет,  $J$  7 Гц)

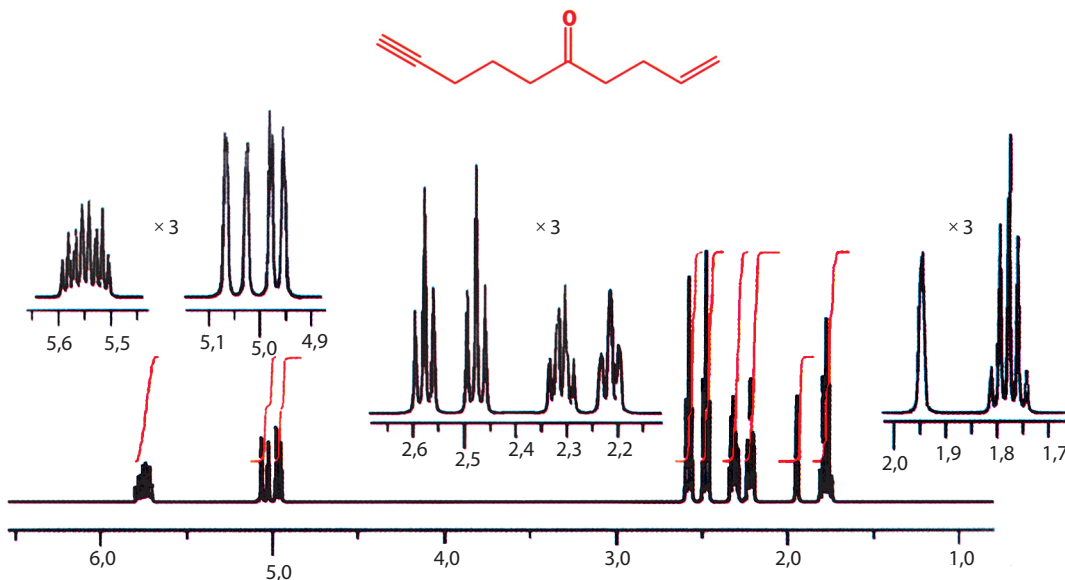


$\delta_{\text{H}}$  1,00 (3H, t,  $J$  7 Гц)  
1,75 (2H, секстет,  $J$  7 Гц)  
2,91 (2H, t,  $J$  7 Гц)  
7,4–7,9 (5H, m)

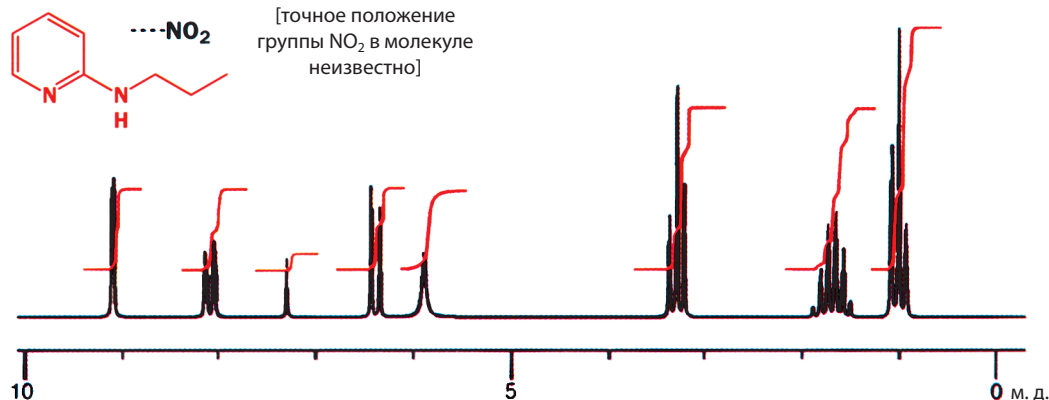
6. Ожидается, что приведенная ниже реакция дает продукт 6A, молекулярная формула подтверждена данными масс-спектрометрии. Однако в спектре ПМР выделенного вещества имеются следующие сигналы:  $\delta_{\text{H}}$  (м. д.) 1,27 (6H, s), 1,70 (4H, m), 2,88 (2H, m), 5,4–6,1 (2H, широкий s, обмен с  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7,0–7,5 (3H, m). Хотя некоторые детали в этих спектральных данных не указаны, сможете ли вы доказать, что структура полученного соединения не соответствует ожидаемой?



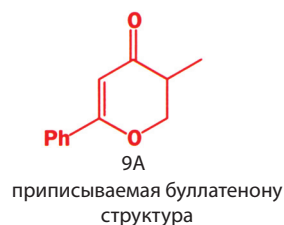
7. Проведите, насколько это возможно, отнесение сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  при рабочей частоте 400 МГц данного ениона, используя совместно величины химических сдвигов сигналов и констант ССВ.



8. В результате нитрования указанного пиридина было выделено соединение  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ , содержащее нитрогруппу ( $\text{NO}_2$ ). На основании спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , зарегистрированного при рабочей частоте 90 МГц, установите, где находится нитрогруппа: а) в кольце, б) на атоме азота  $\text{NH}$  или в) в алифатической цепи; затем укажите точное ее положение. Проведите полный анализ спектра ЯМР  $^1\text{H}$ .

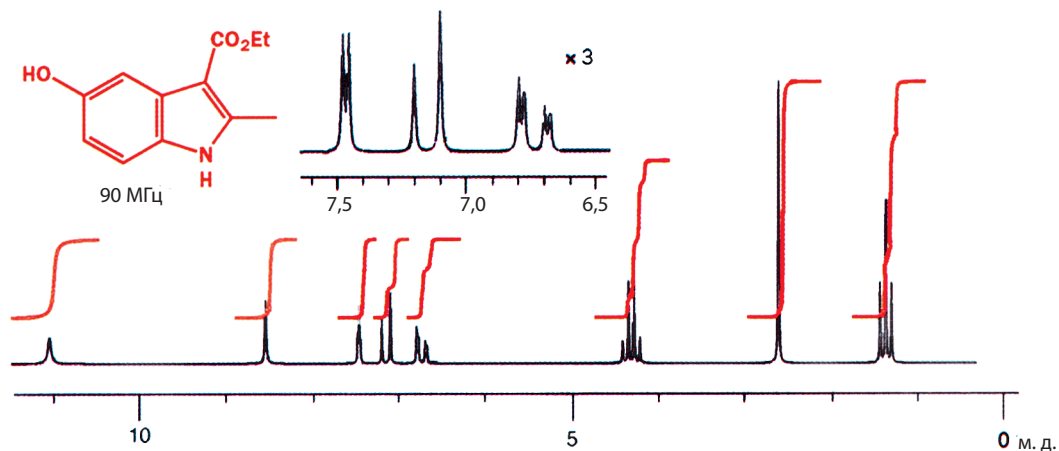


9. Природное соединение буллатенон было выделено в 1950-х гг. из новозеландского мирта, и его молекуле была приписана структура 9A. Когда соединение 9A синтезировали, то обнаружили, что оно не идентично природному буллатенону. Предскажите ожидаемый спектр ПМР для структуры 9A. Сейчас, когда уже имеются полные спектроскопические данные, ясно, что структура 9A неверна.

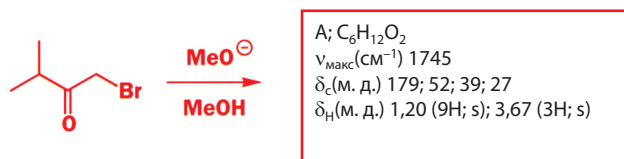


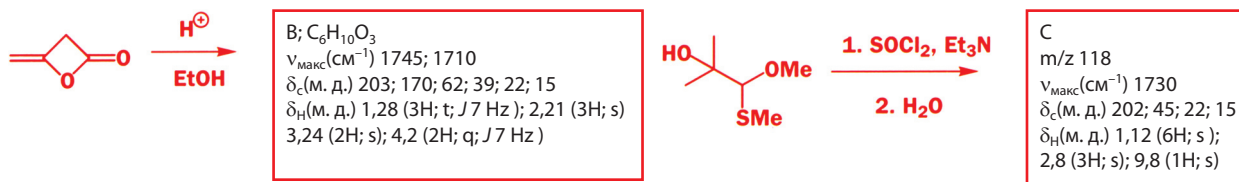
Спектры буллатенона:  
масс-спектр:  $m/z$  188 (10 %) (спектр высокого разрешения подтверждает брутто-формулу  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ), 105 (20 %), 102 (100 %), 77 (20 %),  
ИК-спектр: 1604 и  $1705\text{ cm}^{-1}$   
спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 1,45 (6H, s), 5,82 (1H, s), 7,35 (3H, m) и 7,68 (2H, m).

10. Проведите интерпретацию следующего спектра ПМР:



11. На основании анализа спектроскопических данных предложите структуры продуктов приведенных реакций. Не следует пытаться изображать механизм каждой из них и на этом основании предлагать строение продукта. Структуры всех полученных веществ оказались неожиданными.





12. Прекоцен – соединение, вызывающее окукливание личинок насекомых. Он встречается в некоторых растениях (*Ageratum* spp.), где может действовать как инсектицид. Прекоцен был выделен в очень малых количествах. На основании представленных ниже спектроскопических характеристики предложите структуру прекоцена.

Спектры прекоцена:

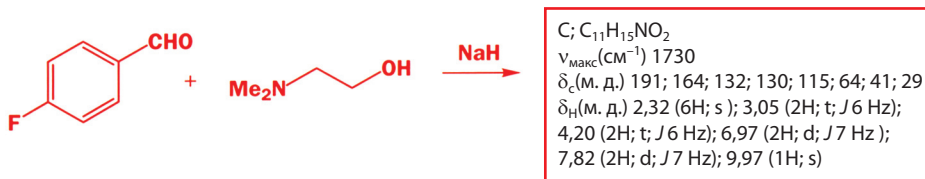
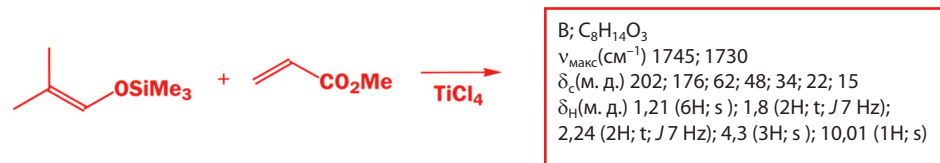
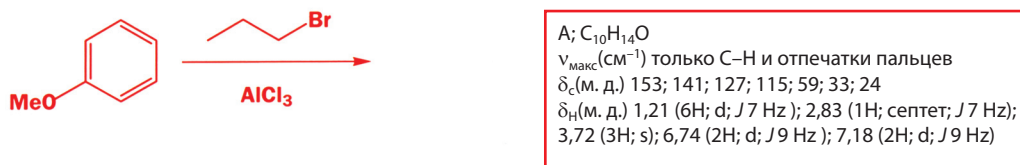
масс-спектр:  $m/z$  (спектр высокого разрешения дает брутто-формулу C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>),

M-15 (100 %) и M-30 (слабый сигнал),

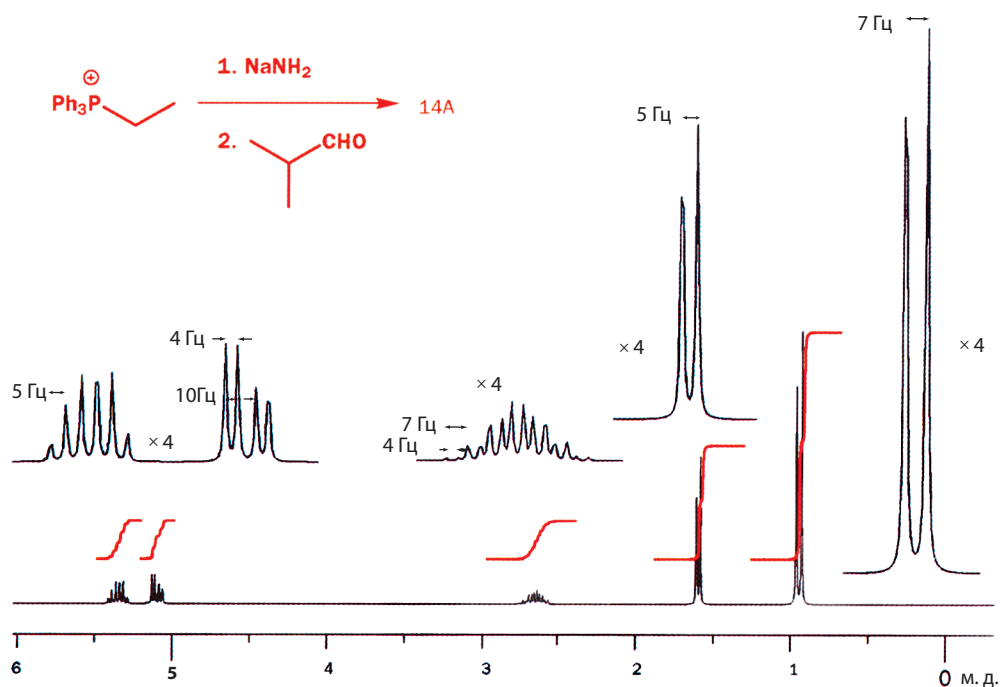
ИК-спектр: только CH и полосы в области отпечатков пальцев,

ЯМР <sup>1</sup>H: 1,34 (6H, s), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,54 (1H, d, J 10 Гц), 6,37 (1H, d, J 10 Гц), 6,42 (1H, s) и 6,58 (1H, s).

13. На основании приведенных ниже спектроскопических данных предложите структуры продуктов реакций. Структуры образующихся соединений, в отличие от задачи 11, соответствуют ожидаемым на основании механизмов реакций, с которыми вы познакомитесь в гл. 22, 29 и 23 соответственно. Рекомендуем при решении задачи использовать только спектроскопические данные.



14. Следующая реакция между солью фосфония, основанием и альдегидом дает углеводород  $C_6H_{12}$ , спектр ЯМР  $^1H$  которого на приборе с рабочей частотой 200 МГц показан ниже. Определите структуру вещества и объясните его стереохимию. От вас не требуется обсуждения механизма реакции.



**Возвращаясь  
к прочитанному**

- Изображение механизмов реакций (гл. 5)
- Взаимодействие нуклеофилов с карбонильной группой (гл. 6 и 9)
- Кислотность и  $pK_a$  (гл. 8)
- Присоединение реактивов Гриньяра и литийорганических соединений к группе  $C=O$  (гл. 9)

**Обсуждаемые проблемы**

- Атака нуклеофила на группу  $C=O$  с последующим отщеплением уходящей группы
- От чего зависит сила нуклеофила
- От чего зависит реакционная способность уходящей группы
- В этих реакциях всегда образуется тетраэдрический интермедиат
- Получение производных карбоновых кислот
- Реакционная способность различных производных карбоновых кислот
- Превращение кислот в кетоны
- Восстановление кислот в спирты

**Заглядывая вперед**

- Реакции, ведущие к удалению карбонильного атома кислорода (гл. 14)
- Кинетика и механизмы органических реакций (гл. 13)
- Реакции енолов (гл. 21, 26–29)
- Органический синтез в действии (гл. 25)

Вы уже знакомы с реакциями соединений, содержащих карбонильные группы. Альдегиды и кетоны реагируют с нуклеофилами по карбонильному атому углерода с образованием продуктов, содержащих гидроксильную группу. Поскольку карбонильная группа является очень хорошим электрофилом, она вступает в реакции с самыми разными нуклеофилами. Мы уже познакомились с реакциями альдегидов и кетонов с водой, спиртами, цианид-ионом (гл. 6), а также с металлоорганическими реагентами (гл. 9), в первую очередь с литий- и магнийорганическими (реактивами Гриньяра) производными.

В данной главе и в гл. 14 мы рассмотрим другие типы реакций карбонильной группы, а также снова вернемся к тем реакциям, которые уже обсуждались в гл. 6. Именно вследствие исключительной важности карбонильной группы в органической химии ее реакциям посвящены четыре главы этой книги. Как и все те реакции, которые обсуждались в гл. 6 и 9, реакции, рассматриваемые в гл. 12 и 14, также начинаются с атаки нуклеофила по атому углерода карбонильной группы. Однако после такой атаки эти реакции могут протекать по-разному и в зависимости от заключительной стадии весь процесс может осуществляться не только как реакция *присоединения*, но и как реакция *замещения*.

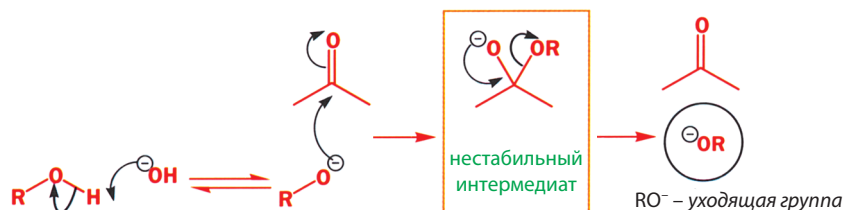
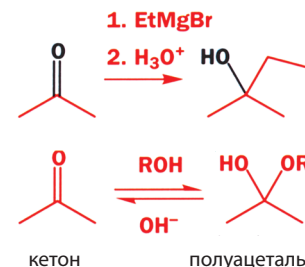
**Продукт реакции нуклеофильного присоединения  
по карбонильной группе не всегда является  
стабильным соединением**

Присоединение реактива Гриньяра к альдегиду или кетону приводит к образованию стабильного алкоксид-иона, который протонируется кислотой и образуется спирт. Мы встречали эту реакцию в гл. 9.



Однако катализируемое основанием присоединение спирта по карбонильной группе, как было показано в гл. 6, протекает иначе. В этом случае устанавливается равновесие между исходными веществами и продуктом присоединения, для обозначения которого мы использовали вместо простой стрелки две стрелки, направленные в противоположные стороны. При этом, как было отмечено, полуацеталь, продукт реакции, образуется в значительной степени только в том случае, если он имеет циклическую структуру.

Причина такой нестабильности – легкое отщепление из образовавшейся молекулы алкоксид-иона  $(RO)^-$ . Группы, которые легко отщепляются от той или иной молекулы, **уходящие группы**, обычно отщепляются в виде аниона. Более подробно мы обсудим уходящие группы несколько позднее в этой главе, а также в гл. 17.

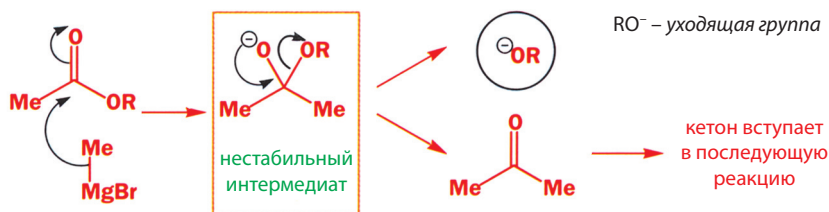


### • Уходящие группы

Уходящими группами являются анионы, например  $Cl^-$ ,  $RO^-$  и  $RCO_2^-$ . Они отщепляются от молекулы с парой электронов, которые участвовали в образовании связи с этой группой, и таким образом уносят с собой отрицательный заряд.

Поэтому, если нуклеофил может также выступать в качестве уходящей группы, существует вероятность, что он может отщепиться из образовавшегося продукта с регенерацией карбонильной группы. Иначе говоря, такая реакция обратима. Одна из причин нестабильности полуацетала заключается в том, что энергия, выделяющаяся при образовании двойной связи  $C=O$  (энергия связи 720 кДж/моль), больше, чем энергия, необходимая для разрыва двух одинарных связей  $C-O$  (приблизительно 350 кДж/моль каждая).

Если исходное карбонильное соединение содержит потенциальную уходящую группу, то ситуация аналогична. Например, в ходе реакции присоединения реактива Гриньяра к молекуле сложного эфира образуется нестабильный отрицательно заряженный интермедиат (на схеме он обведен красным прямоугольником).

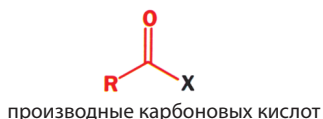
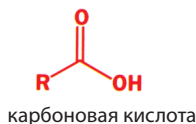


Как и в предыдущем случае, этот интермедиат превращается в стабильное карбонильное соединение в результате отщепления  $RO^-$  как уходящей группы. Но при этом исходный субстрат не получается, а образуется новое соединение – кетон, продукт **реакции замещения**. В ходе подобной реакции группа  $OR$  ис-

ходного субстрата замещается в молекуле продукта на группу  $\text{CH}_3$ . Фактически, как будет показано позднее, реакция не останавливается на этой стадии, поскольку кетон и сам может реагировать далее с реактивом Гриньяра.

## Производные карбоновых кислот

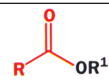
Большинство исходных субстратов и продуктов, образующихся в этих реакциях замещения, являются производными карбоновых кислот общей формулы  $\text{RCOX}$ . Вы уже встречались в гл. 2 с некоторыми важными представителями этого класса соединений. Перечислим их еще раз.



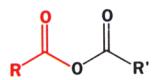
### Производные карбоновых кислот



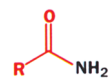
ацилхлориды  
(хлорангидриды кислот)<sup>a</sup>



сложные эфиры



ангидриды кислот



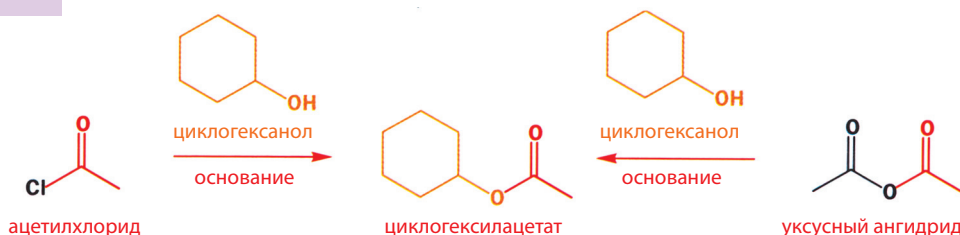
амиды

<sup>a</sup> В дальнейшем мы будем использовать оба этих термина.

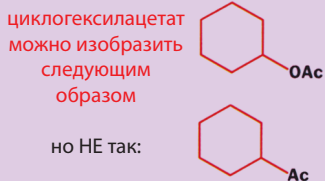
▶ Реакции спиртов с ангидридами и хлорангидридами кислот – наиболее важный, хотя и не единственный способ получения сложных эфиров. Позднее мы рассмотрим, как карбоновые кислоты могут напрямую взаимодействовать со спиртами с образованием тех же продуктов.

### Ангидриды и хлорангидриды кислот реагируют со спиртами с образованием сложных эфиров

Ацетилхлорид реагирует со спиртом в присутствии основания с образованием соответствующего алкилацетата. Тот же продукт можно получить при использовании уксусного ангидрида.



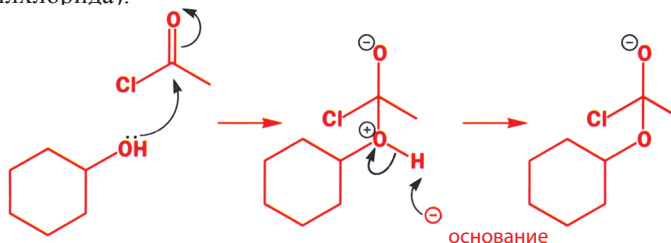
▶ Вспомните символ «органического элемента» Ac для группы ацетил. В циклогексилацетате ацетатный фрагмент может быть представлен как OAc, а не Ac.



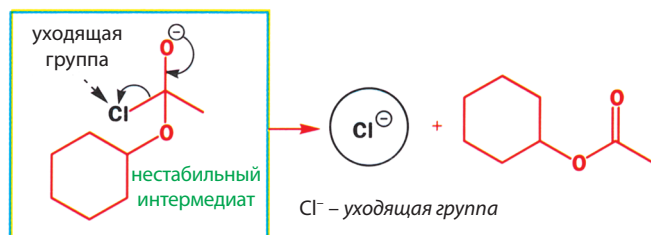
▶ Обратите внимание на то, что термины «ацилхлорид» и «хлорангидрид» взаимозаменяемы.

В обоих случаях выделенная черным часть молекулы ( $\text{Cl}^-$  или  $\text{AcO}^-$ ) замещается фрагментом циклогексанола (выделенным оранжевым цветом). Но как это происходит? Важно не только запомнить *факт*, что ацилхлориды и ангидриды кислот реагируют со спиртами, но также понять *механизм* этой реакции. В данной главе приведено немало реакций, но лишь для небольшого их числа даны механизмы. Поняв механизм одной реакции, вы сможете написать механизмы для остальных, используя простые логические рассуждения.

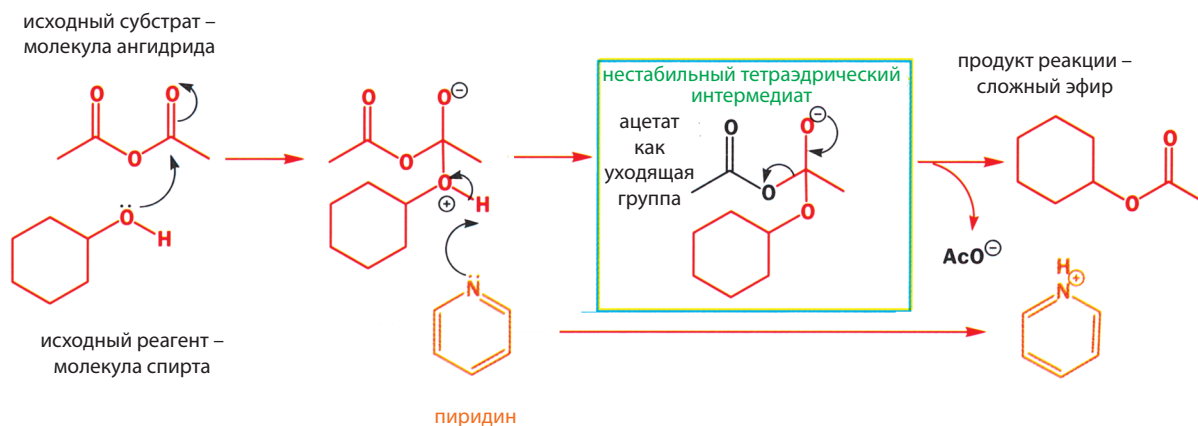
На основании сказанного выше можно ожидать, что первая стадия реакции – это присоединение нуклеофильной молекулы спирта к электрофильной карбонильной группе (сначала мы рассмотрим реакцию на примере ацилхлорида).



Основание играет в этой реакции важную роль – оно удаляет протон из молекулы спирта, когда последняя атакует карбонильный атом углерода. В качестве основания чаще других используют пиридин. Если бы электрофилом был альдегид или кетон, то мы получили бы нестабильный полуацеталь, который распадается на исходные вещества в результате отщепления молекулы спирта. При использовании ацилхлорида образующийся в качестве интермедиата алкоксид-ион также нестабилен. Он тоже превращается в карбонильное соединение в результате реакции элиминирования. Но в этом случае отщепляется хлорид-ион, и в качестве продукта реакции образуется сложный эфир. Таким образом, хлорид-ион является *уходящей группой* и отщепляется, унося с собой отрицательный заряд промежуточно образовавшейся частицы.



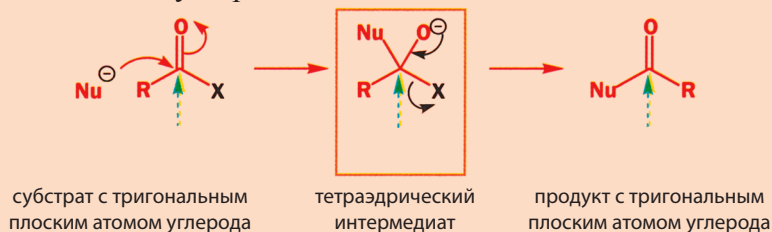
Используя этот процесс как модельную реакцию, можно легко написать механизм образования сложного эфира при взаимодействии циклогексанола с уксусным ангидридом. Попробуйте сначала написать механизм этой реакции, не глядя на приведенный выше механизм для реакции ацилхлорида (и тем более не подглядывая в ответ, приведенный ниже). Снова в качестве основания используйте пиридин. В этой реакции, как и в предыдущем случае, присоединение нуклеофила ведет к образованию нестабильного интермедиата, который теряет в реакции элиминирования уходящую группу с образованием сложного эфира. Единственное отличие состоит в том, что на этот раз отщепляется не хлорид-, а карбоксилат-ион.



Нестабильный интермедиат, образующийся в этих реакциях, называют **тетраэдрическим интермедиатом**, поскольку в нем тригональный ( $sp^2$ ) атом углерода карбонильной группы становится тетраэдрическим ( $sp^3$ ) атомом углерода.

### • Тетраэдрический интермедиат

Реакции замещения у тригонального атома углерода протекают через образование тетраэдрического интермедиата и заканчиваются образованием продукта реакции с тригональным атомом углерода.

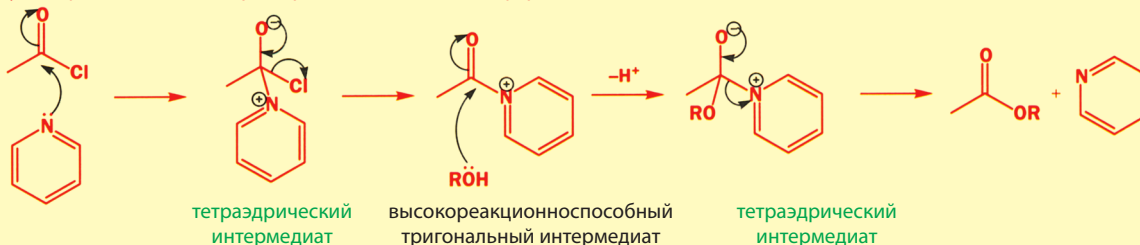


### Более детальное описание реакции

Рассмотренная выше реакция сложнее, чем кажется на первый взгляд. Читая эту главу в первый раз, вы можете опустить это дополнение, поскольку оно не изменяет принципиальной картины обсуждаемой реакции. Но все же необходимо отметить три важных момента.

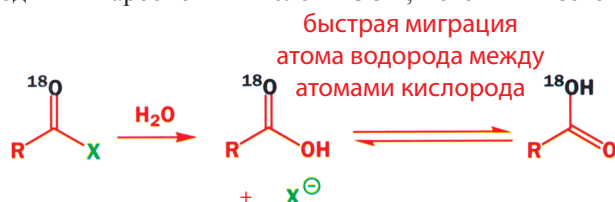
1. В ходе реакции пиридин протонируется, поэтому необходимо использовать один эквивалент пиридина. Часто такие реакции проводят, используя пиридин в качестве растворителя.
2. Наиболее наблюдательные из вас могли заметить, что на приведенных выше схемах поведение используемого в этой реакции в качестве катализатора слабого основания (пиридина) отличается от поведения сильноосновного катализатора (гидроксид-иона) в реакции образования полуацетала, обсуждавшейся на с. 389. В первом случае основание отщепляет протон после того, как нуклеофил присоединился к карбонильному атому углерода, а во втором случае – до стадии присоединения. Мы намеренно изобразили на этих схемах разное действие основания. Подробнее это различие будет обсуждаться в гл. 13.
3. В действительности пиридин – более сильный нуклеофил, чем спирт. Поэтому он быстро атакует молекулу хлорангидрида с образованием высокоэлектрофильного (из-за наличия положительного заряда) интермедиата. Именно этот интермедиат и реагирует затем с молекулой спирта с образованием сложного эфира. Поскольку пиридин действует как нуклеофил, ускоряя реакцию, такой эффект называют **нуклеофильным катализом**.

Нуклеофильный катализ при образовании сложного эфира



### Откуда нам известно, что тетраэдрический интермедиат действительно образуется?

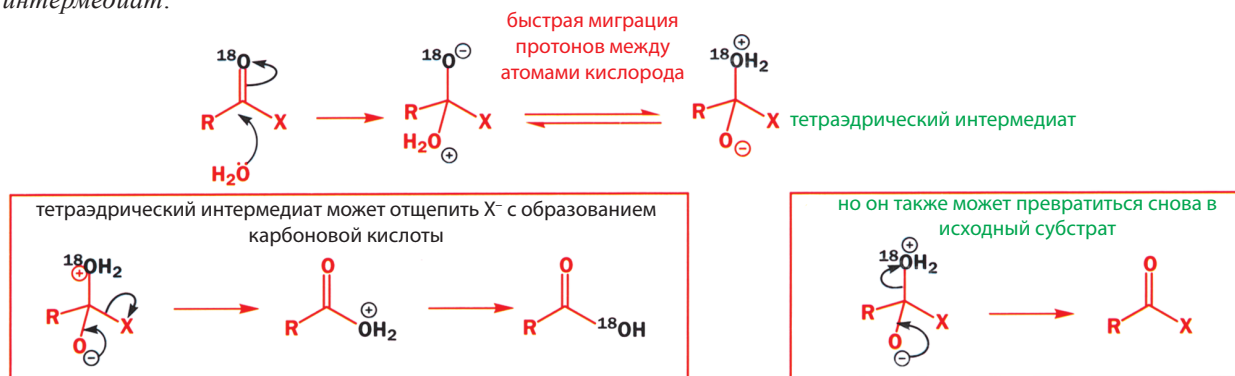
Вряд ли вы поверите на слово, что в ходе этих реакций образуется тетраэдрический интермедиат. Конечно, вам интересно узнать, как можно доказать, что он действительно существует. Первое доказательство образования тетраэдрических интермедиатов в реакциях замещения производных карбоновых кислот было получено в 1951 г. Бендером. Он изучал реакции воды с производными карбоновых кислот  $\text{RCOX}$ , меченных изотопом кислорода  $^{18}\text{O}$ .



Он установил, что при использовании менее одного эквивалента воды (т. е. в условиях, когда исходный субстрат не расходуется полностью) после окончания реакции доля меченых молекул *непрореагировавшего* субстрата значительно уменьшается. Иначе говоря, субстрат теряет часть изотопной метки  $^{18}\text{O}$ ; часть субстрата содержит «нормальный» изотоп  $^{16}\text{O}$ .

Этот результат нельзя объяснить на основе механизма прямого замещения X действием  $\text{H}_2\text{O}$ , но он согласуется с механизмом, предполагающим существование интермедиата, в котором  $^{16}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$  могут «меняться местами». Этим интермедиатом в данной реакции и является *тетраэдрический интермедиат*.

► Нерадиоактивные изотопы детектируются методом масс-спектрометрии (гл. 3).



### Почему тетраэдрические интермедиаты нестабильны?

Алкоксид, образующийся при присоединении реактива Гриньяра к альдегиду или кетону, является стабильной частицей. Тетраэдрические интермедиаты образуются в результате аналогичного присоединения нуклеофила по атому углерода карбонильной группы. Почему же они *нестабильны*? Все дело в разной легкости отщепления различных уходящих групп (их **нуклеофугности**).

После того как нуклеофил присоединился к атому углерода карбонильной группы, стабильность продукта (тетраэдрического интермедиата) зависит от того, какие группы связаны с образующимся тетраэдрическим атомом углерода и насколько легко они могут отщепляться с парой электронов. Для того чтобы тетраэдрический интермедиат превратился в карбонильное соединение (и, следовательно, чтобы он был именно интермедиатом, а не конечным продуктом реакции), одна из групп должна отщепиться (в виде соответствующего аниона) от образовавшегося на стадии присоединения алкоксид-иона.

Как и ранее, тетраэдрический интермедиат образуется в результате присоединения молекулы спирта по карбонильному атому углерода ацилхлорида.



В данном случае теоретически три группы могли бы выступить в качестве уходящей группы:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{EtO}^-$  и  $\text{Me}^-$ . Очевидно,  $\text{Me}^-$  – самая плохая уходящая группа, поскольку эта частица слишком нестабильна. Достаточно вспомнить, что  $\text{MeLi}$  чрезвычайно активно реагирует не только с водой, но и с карбонильными соединениями (гл. 9). По сравнению с  $\text{Me}^-$  этоксид-ион  $\text{EtO}^-$  – лучшая уходящая группа. Действительно, алкоксид-ионы вполне

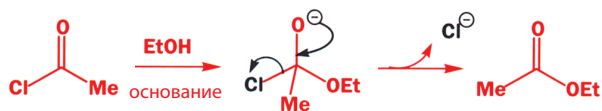
стабильны, хотя являются очень сильными, реакционноспособными основаниями (как будет показано далее, значение  $pK_a$  – хорошая мера реакционной способности уходящих групп). Но самая лучшая из этих уходящих групп – хлорид-ион  $Cl^-$ : он очень стабилен, его реакционная способность мала и он способен отщепляться в виде аниона, что ведет к образованию нейтральной молекулы карбонильного соединения из отрицательно заряженного интермедиата.

### ***$pK_{aH}$ служит хорошей мерой реакционной способности уходящих групп***

Для многих целей было бы полезно иметь количественную шкалу реакционной способности разных уходящих групп (нуклеофугности). К сожалению, в настоящее время нет надежной шкалы нуклеофугности, однако в качестве первого приближения для этой цели можно использовать значения  $pK_{aH}^{(1)}$ . В качестве примера вновь рассмотрим реакцию образования сложного эфира из ацилхлорида и спирта. В этом случае в качестве уходящей группы могут выступать  $Me^-$ ,  $EtO^-$  и  $Cl^-$ . Лучшей уходящей группой является хлорид-ион, характеризующийся самым низким значением  $pK_{aH}$ .

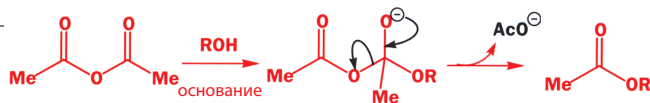
■ Напомним, что мы используем термин  $pK_{aH}$  для обозначения  $pK_a$  сопряженной кислоты. Если вы не помните, что такое  $pK_a$  и  $pK_{aH}$ , то, прежде чем продолжить изучение этой главы, перечитайте гл. 8.

Уходящая группа	$pK_{aH}$
$Me^-$	48
$EtO^-$	16
$Cl^-$	-7



Такой же подход можно применить к реакции спирта с уксусным ангидридом. В этой реакции возможными уходящими группами после образования тетраэдрического интермедиата являются  $Me^-$ ,  $EtO^-$  и  $AcO^-$ .

Уходящая группа	$pK_{aH}$
$Me^-$	48
$RO^-$	16
$MeCO_2^-$	-5



И в этом случае лучшая уходящая группа – та, которая имеет самое низкое значение  $pK_{aH}$ .

### • Реакционная способность уходящих групп

Чем ниже значение  $pK_{aH}$ , тем легче отщепляется уходящая группа в реакциях замещения у карбонильного атома углерода.

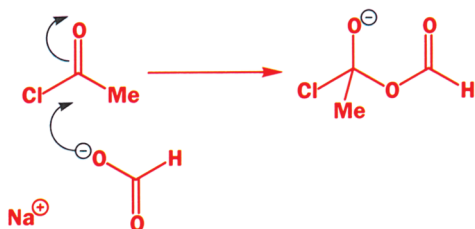
В чем причина такого поведения? Способность аниона быть уходящей группой во многом определяется его стабильностью, т. е. тем, насколько легко он удерживает отрицательный заряд. Величина  $pK_a$  описывает положение равновесия между кислотой и ее сопряженным основанием и служит мерой стабильности сопряженного основания относительно его протонированной

<sup>1)</sup> В настоящее время имеется несколько шкал нуклеофугности, которые достаточно хорошо учитывают не только эффект основности уходящих групп, но и другие их свойства. В то же время эффект основности, несомненно, является наиболее важным, особенно в реакциях замещения у карбонильного атома углерода. – Прим. перев.

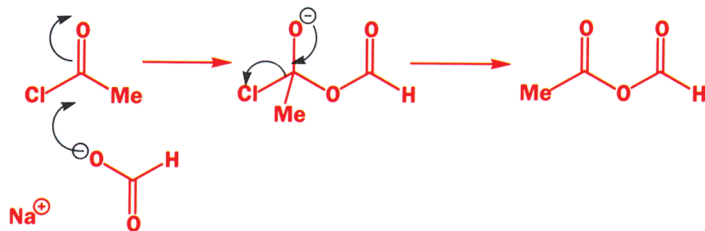
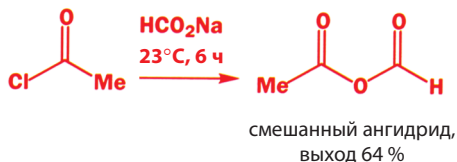


формы – кислоты. Низкое значение  $pK_a$  соответствует высокой стабильности сопряженного основания, т. е. его способности удерживать отрицательный заряд. В гл. 8 обсуждались общие факторы, влияющие на величину  $pK_a$ . Эти же факторы определяют и относительную реакционную способность уходящих групп. Однако необходимо помнить, что  $pK_a$  является мерой стабильности аниона только относительно его протонированной формы. Но реакционная способность уходящих групп определяется различием в стабильности отрицательно заряженного тетраэдрического интермедиата, с одной стороны, и уходящей группы плюс образующегося карбонильного соединения, с другой. Тем не менее,  $pK_a$  – достаточно хорошая мера нуклеофугности различных уходящих групп, в чем можно убедиться на примере приведенных на полях пяти характерных уходящих групп.

Уходящая группа	$pK_{aH}$	
$R^-$	50	<div style="display: flex; align-items: center;"> <span style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Увеличение <math>pK_{aH}</math></span> <span style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Увеличение нуклеофугности уходящей группы</span> </div>
$NH_2^-$	35	
$RO^-$	16	
$RCO_2^-$	5	
$Cl^-$	-7	



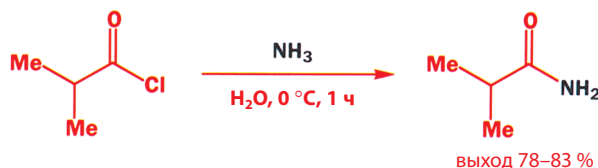
Можно сразу же отбросить путь отщепления  $Me^-$  ( $pK_{aH}=50$ ). Сравнивая две другие группы, способные отщепляться, можно предположить, что  $Cl^-$  ( $pK_{aH}=-7$ ) – лучшая уходящая группа, чем  $HCO_2^-$  ( $pK_{aH} \approx 5$ ). Это действительно так. Формиат натрия реагирует с ацетилхлоридом с образованием смешанного уксусно-муравьиного ангидрида.



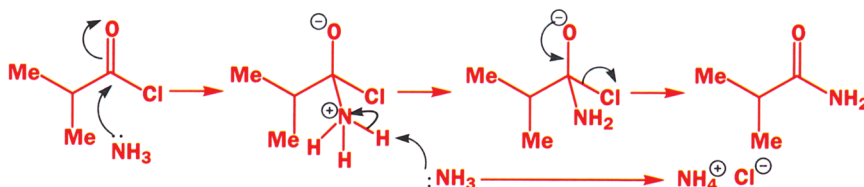
### Амины реагируют с ацилхлоридами с образованием амидов

Используя изложенный выше подход, вы можете самостоятельно описать реакции замещения между разными карбонильными соединениями и соответствующими нуклеофилами. Как было показано выше, ацилхлориды реагируют с карбоновыми кислотами с образованием ангидридов, а со спиртами – с образованием сложных эфиров. Все эти соединения реагируют с аминами (например, с аммиаком) с образованием амидов.



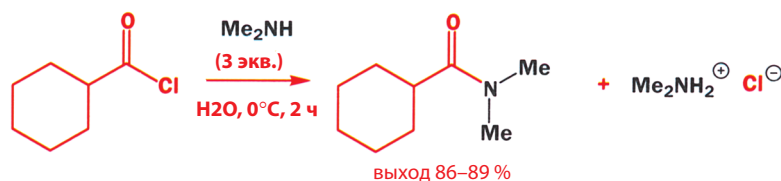


Механизм этой реакции аналогичен механизму образования сложного эфира.



Обратите внимание на вторую молекулу аммиака. Она удаляет протон с аминогруппы в тетраэдрическом интермедиате перед отщеплением уходящей группы (хлорид-иона), в результате которого получается амид. При этом в качестве побочного продукта образуется хлорид аммония.

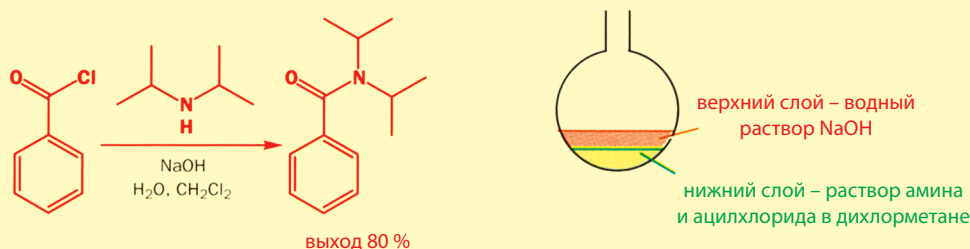
Рассмотрим еще один пример – вторичный амин диметиламин. Попробуйте написать механизм этой реакции, не глядя на схему, приведенную ниже. Как и в предыдущем примере, в этой реакции необходимо использовать два эквивалента диметиламина. Более того, химики, проводившие эту реакцию, использовали даже три эквивалента амина.



### Синтез амидов по Шоттену – Бауману

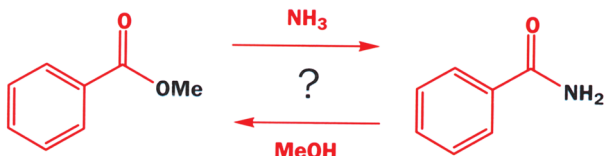
Согласно описанным выше механизмам, образование амидов из аминов и ацилхлоридов сопровождается выделением одного эквивалента HCl, который нейтрализуется второй молекулой амина. Альтернативный метод получения амидов состоит в проведении реакции в присутствии другого основания, например NaOH, которое нейтрализует HCl. Проблема, однако, в том, что OH<sup>-</sup> также атакует ацилхлорид с образованием карбоновой кислоты. В конце XIX в. Шоттен и Бауман предложили способ решения этой проблемы, проводя реакции в *двухфазной системе*, образуемой несмешивающимися между собой растворителями – водой и дихлорметаном. [Карл Шоттен (1853–1910) был ассистентом Гофмана в Берлине. Большую часть жизни он работал в немецком патентном ведомстве. Дополнительную информацию о Гофмане вы можете найти в гл. 19]. Дихлорметан и хлороформ чаще всего используются в качестве растворителей, которые тяжелее воды. Органический амин и ацилхлорид в ходе реакции остаются в дихлорметане (нижний слой в двухфазной системе), а основание (NaOH) находится в водном (верхнем) слое. Ацилхлорид реагирует только с амином, а выделяющийся при этом HCl легко переходит в водный слой, где и нейтрализуется NaOH.

Синтез амидов по Шоттену – Бауману

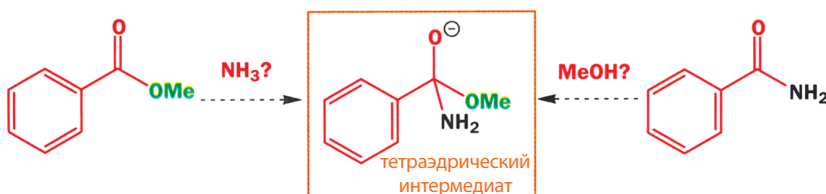


### Использование $pK_{aH}$ для предсказания направления реакций замещения производных карбоновых кислот

Итак, ангидриды кислот реагируют со спиртами с образованием сложных эфиров, а с аминами – с образованием амидов кислот. Теперь попробуйте предсказать, будут ли эфиры в реакциях с аминами давать амиды или, напротив, амиды будут реагировать со спиртами с образованием сложных эфиров? В принципе обе реакции кажутся вполне логичными.

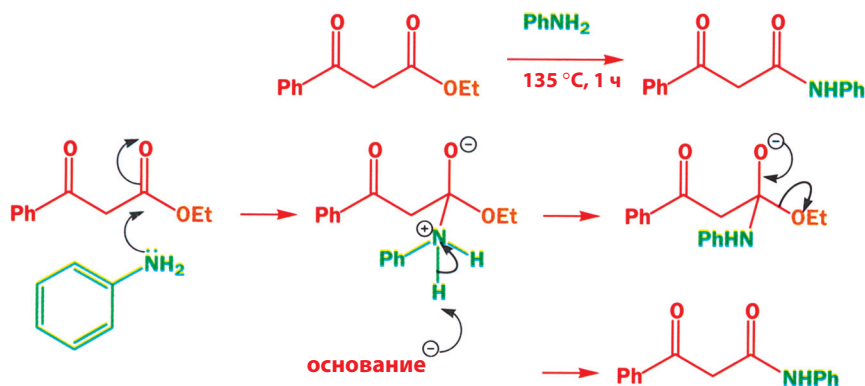


На практике реализуется только первая реакция: амиды можно получить из сложных эфиров, но сложные эфиры не образуются из амидов кислот. Этот результат легко объяснить, сравнив значения  $pK_a$  этих групп. Обе реакции должны протекать через один и тот же тетраэдрический интермедиат. В таблице (на полях) приведены значения  $pK_{aH}$  для групп, которые могли бы отщепиться от этого интермедиата.



Возможные уходящие группы	$pK_{aH}$
$Ph^-$	45
$NH_2^-$	35
$MeO^-$	16

Таким образом, от тетраэдрического интермедиата отщепляется  $RO^-$ , что ведет к образованию амида. Ниже приведен еще один пример такой реакции. Основанием в данном случае может быть либо  $EtO^-$ , образующийся на предыдущей стадии, либо вторая молекула  $PhNH_2$ .

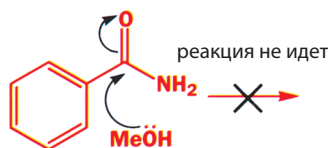


### Другие факторы, от которых зависит протекание реакций нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода

Тетраэдрический интермедиат вообще не может образоваться при взаимодействии амида кислоты со спиртом: амид представляет собой слишком плохой электрофил, а спирт – недостаточно сильный нуклеофил. Выше мы обсуждали зависимость протекания реакции от реакционной способности различных уходящих групп. Сейчас рассмотрим влияние силы нуклеофила  $Y$ , а затем сравним реакционную способность разных электрофилов  $RCOX$ .

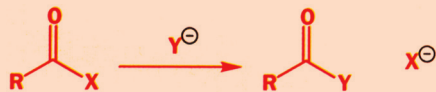
Далее в этом учебнике приводится немало механизмов, в которых протон от интермедиата будет отщепляться неким не указанным на схеме основанием. Такие схемы, показывающие, что для осуществления обсуждаемой реакции используется какое-то основание (в принципе, вы сами можете предположить, какое именно основание можно было бы применить в том или ином случае), очень удобны для более краткого представления механизма реакции.





### • Условия протекания реакции

Для того чтобы реакция протекала в указанном направлении



1.  $X^-$  должен быть лучшей уходящей группой, чем  $Y^-$  (в противном случае протекает обратная реакция).
2.  $Y^-$  должен быть достаточно сильным нуклеофилом, чтобы атаковать субстрат  $RCOX$ .
3.  $RCOX$  должен быть достаточно сильным электрофилом, чтобы реагировать с  $Y^-$ .

### $pK_{aH}$ как мера нуклеофильности

Как было показано выше, величина  $pK_a$  может служить мерой реакционной способности уходящих групп; но она также может быть характеристикой силы нуклеофила. Нуклеофильность и нуклеофугность – два свойства, противоположных по своей сути: хорошие нуклеофилы являются плохими уходящими группами, и наоборот. Частицы, склонные к образованию новой связи с водородом (т. е. частицы, имеющие высокое значение  $pK_a$ ), также склонны к образованию новой связи с атомом углерода. Иначе говоря, они должны быть хорошими нуклеофилами. Основания с высокими значениями  $pK_{aH}$  являются плохими уходящими группами и обычно хорошими нуклеофилами (по крайней мере в реакциях с карбонильными соединениями). Мы вновь вернемся к этой концепции в гл. 17, где будет показано, что для реакций нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода такой подход может оказаться неприменим.

### • Оценка нуклеофильности

В общем случае, чем выше значение  $pK_{aH}$ , тем сильнее нуклеофил.

Основание	$pK_{aH}$
$R^-$	50
$NH_2^-$	35
$RO^-$	16
$NH_3$	9
$RCO_2^-$	5
$ROH$	-5
$Cl^-$	-7

Увеличение  $pK_{aH}$  ↑      ↑ Увеличение нуклеофильности

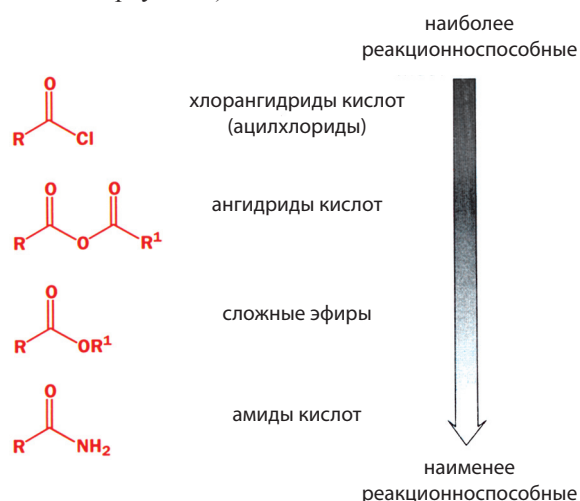
Здесь необходимо отметить еще один важный момент. При получении ангидридов кислот реакцией ацилхлоридов с карбоксилат-ионом мы использовали анионный нуклеофил  $RCO_2^-$ , а при получении амидов кислот реакцией ацилхлоридов с аминами – электронейтральный нуклеофил  $NH_3$ , а не  $NH_2^-$ . Поэтому для удобства сравнения мы должны включить в таблицу (на полях) также  $ROH$  ( $pK_{aH} = -5$ ; иными словами,  $pK_a(ROH_2^+) = -5$ ) и  $NH_3$  ( $pK_{aH} = 9$ , т. е.  $pK_a(NH_4^+) = 9$ ).

В то время как амины при комнатной температуре быстро реагируют с уксусным ангидридом (реакция завершается за несколько часов), спирты в отсутствие оснований реагируют очень медленно. Однако реакция алкоксид-иона с уксусным ангидридом происходит чрезвычайно быстро – часто реакция заканчивается уже через несколько секунд даже при  $0^\circ C$ . Тем не менее для увеличения реакционной способности спирта мы не депротонировали его нацело: эффективным оказывается даже каталитическое количество слабого основания, которое снимает с молекулы спирта протон *после того, как она присоединяется к карбонильной группе*. Все эти наблюдения

согласуются с данными, приведенными в этой таблице, и с нашим предположением, что, если частица характеризуется высоким значением  $pK_{aH}$ , она является сильным нуклеофилом.

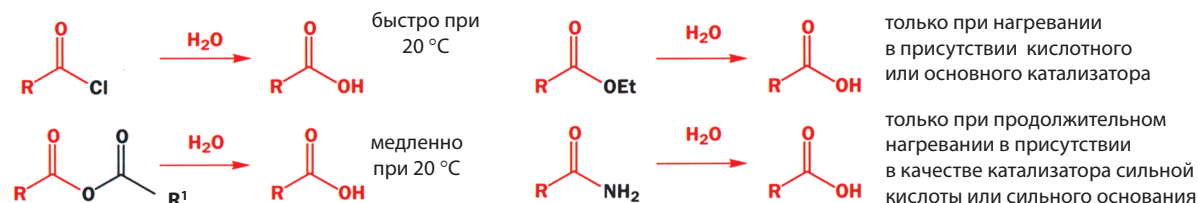
## Не все производные карбоновых кислот проявляют одинаковую реакционную способность

Все производные карбоновых кислот можно расположить в порядке увеличения их реакционной способности (сверху – наиболее активные производные, а внизу – наименее активные). Соответственно одно производное можно превратить в другое при движении сверху вниз, но не наоборот. Эта иерархия частично обусловлена тем, насколько группа X является хорошей уходящей группой (реакционная способность убывает при движении сверху вниз), а частично и тем, насколько она сильный нуклеофил, чтобы образовывать новые производные (нуклеофильность увеличивается при движении сверху вниз).



## Делокализация и электрофильность карбонильных соединений

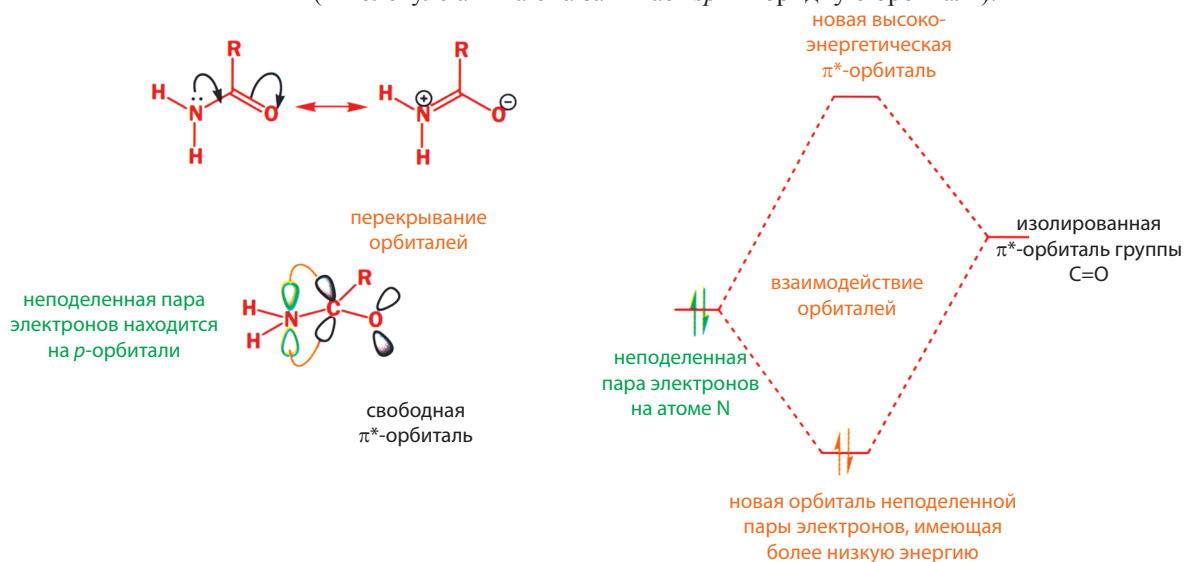
Все приведенные ниже производные карбоновых кислот реагируют с водой с образованием карбоновых кислот, но с различными скоростями.



Для гидролиза амида его необходимо кипятить в 10 %-ном растворе NaOH или нагревать не менее 10 ч в запаянной трубке с концентрированной HCl. Амиды проявляют наименьшую реакционную способность по отношению к нуклеофилам, так как для них наиболее характерны эффекты делокализации. Мы познакомились с этой концепцией в гл. 7 и будем возвращаться к ней еще не раз. В молекуле амида орбиталь, занятая неподеленной парой электронов на атоме азота, понижает свою энергию за счет перекрывания с  $\pi^*$ -орбиталью карбонильной группы. Это перекрывание наиболее

■ На с.391 было показано, что пиридин действует подобным образом. Такое ускорение реакций в присутствии основания называют **общим основным катализом**. Мы обсудим этот эффект более подробно в гл. 13.

эффективно, когда неподеленная пара электронов находится на  $p$ -орбитали (в молекуле амина она занимает  $sp^3$ -гибридную орбиталь).

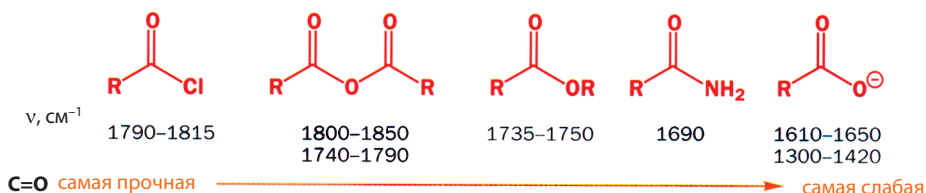


**Рис. 12.1. Диаграмма молекулярных орбиталей: изменение энергий орбиталей при взаимодействии орбитали неподеленной пары электронов с  $\pi^*$ -орбиталью группы C=O**

Диаграмма молекулярных орбиталей (рис. 12.1) показывает, как это взаимодействие, с одной стороны, понижает энергию связывающей орбитали, занятой неподеленной парой электронов азота, что в свою очередь понижает основность и нуклеофильность этой пары, а с другой стороны, увеличивает энергию  $\pi^*$ -орбитали, в результате чего она хуже реагирует с нуклеофилами. Аналогичный эффект наблюдается и в сложных эфирах, но поскольку неподеленная пара электронов на атоме кислорода имеет более низкую энергию, в сложных эфирах этот эффект проявляется в меньшей степени.

Чем больше степень делокализации, тем слабее становится связь C=O. Наиболее наглядно это проявляется в изменении величины частоты валентных колебаний карбонильной группы в ИК-спектрах производных карбоновых кислот. Напомним, что частота валентных колебаний зависит от силовой постоянной связи, которая, в свою очередь, определяется прочностью этой связи. Здесь приведены соответствующие частоты и частота валентных колебаний карбоксилат-аниона, который можно рассматривать как предельный случай с полной делокализацией отрицательного заряда между двумя атомами кислорода.

Мы обсудим это более подробно в гл. 15. Наличие двух частот для ангидридов и карбоксилат-ионов объясняется возможностью двух типов валентных колебаний: симметричных и антисимметричных.



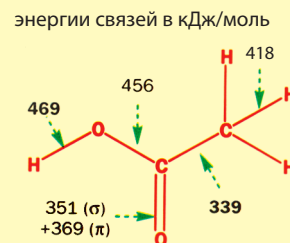
Амиды проявляют электрофильные свойства при взаимодействии только с очень сильными нуклеофилами, например  $\text{HO}^-$ . Напротив, ацилхлориды реагируют даже со слабыми нуклеофилами, например с нейтральной молекулой спирта. Они более реакционноспособны, поскольку электроноакцепторный атом хлора увеличивает электрофильность карбонильного атома углерода.

### Энергия связи и реакционная способность

Можно подумать, что чем слабее связь  $C=O$ , тем выше ее реакционная способность. Но это не так, поскольку частичный положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы уменьшается и молекула в целом становится стабильнее вследствие делокализации. Поэтому прочность связи не всегда является надежной мерой реакционной способности!

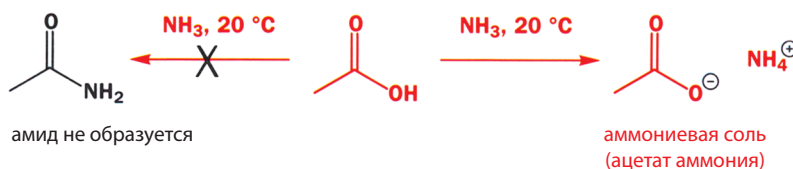
Например, удивительна последовательность изменения энергий связей в уксусной кислоте: наиболее прочной здесь является связь  $O-H$ , а самой слабой – связь  $C-S$ . Однако известно лишь несколько реакций уксусной кислоты, в которых разрывается связь  $C-S$ . Напротив, для уксусной кислоты наиболее характерны реакции, включающие разрыв связи  $O-H$ , наиболее прочной из всех связей этой молекулы!

Причина такого поведения заключается в поляризации связей и сольватации ионов, что играет очень важную роль в определении реакционной способности молекул. Но в гл. 39 вы узнаете, что сольватация относительно мало влияет на радикалы, поэтому в радикальных реакциях реакционная способность соединений в большей степени определяется энергией связей.



### Карбоновые кислоты не вступают в реакции замещения в щелочных условиях

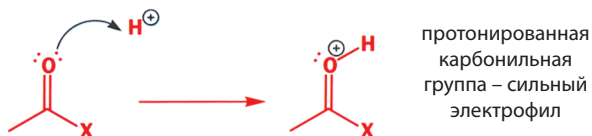
В реакциях замещения карбоновых кислот  $RCO_2H$  уходящей группой должен быть гидроксид-ион ( $HO^-$ ), имеющий  $pK_{an} = 15$ . Следовательно, в составленном нами ряду активности  $RCO_2H$  должны стоять выше, чем  $RCO_2R'$ . Однако при попытке провести реакцию между карбоновой кислотой и спиртом в присутствии основания (этим методом мы получали сложные эфиры из ацилхлоридов) лишь депротонируется кислота и получается карбоксилат-ион. Аналогично в реакциях карбоновых кислот с аминами вследствие основных свойств аминов образуются не амиды, а аммониевые соли кислот.



Единственные нуклеофилы, которые вступают в реакцию с карбоксилат-анионами, – это металлоорганические соединения. На с. 415 мы рассмотрим реакцию между литийорганическим соединением и карбоксилатом лития.

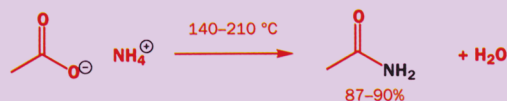
### Кислотный катализ увеличивает реакционную способность карбонильной группы

В гл. 6 мы видели, что карбонильные соединения протонируются кислотами по неподеленной паре электронов на кислороде. Только сильные кислоты способны протонировать карбонильную группу, поскольку, например, значение  $pK_a$  протонированного ацетона равно  $-7$ . Поэтому даже в  $1M$   $HCl$  ( $pH$  0) будет протонирована лишь одна из  $10^7$  молекул ацетона. Однако даже столь малая доля протонирования достаточна для того, чтобы скорость реакции замещения при карбонильном атоме углерода выросла во много раз, поскольку протонированные карбонильные группы – чрезвычайно сильные электрофилы.



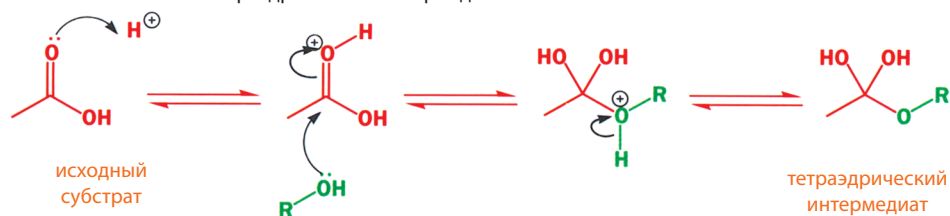
Поэтому спирты реагируют с карбоновыми кислотами в присутствии кислотного катализатора. Кислота (обычно  $HCl$  или  $H_2SO_4$ ) обратимо протонирует небольшую часть молекул карбоновой кислоты. Образующиеся при этом протонированные молекулы очень легко атакуются даже слабыми нуклеофилами, например спиртами.

Амиды можно получить реакцией карбоновых кислот с аминами, если нагревать аммониевую соль. При этом последняя дегидратируется. Заметим все же, что эту реакцию нельзя рассматривать как хороший способ получения амидов!





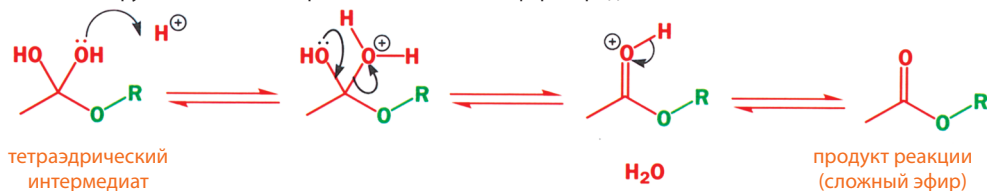
Катализируемое кислотой образование сложного эфира: образование тетраэдрического интермедиата



### Кислотный катализатор может превратить плохую уходящую группу в хорошую

Тетраэдрический интермедиат нестабилен, поскольку энергия, выделяющаяся при образовании двойной связи  $C=O$ , больше, чем энергия, требуемая для разрыва двух одинарных связей  $C-O$ . Как было установлено ранее, ни одна из имеющихся в данном случае групп ( $R^-$ ,  $HO^-$  или  $RO^-$ ) не является хорошей уходящей группой. Но на помощь снова приходит кислотный катализатор. Он обратимо протонирует один из атомов кислорода. Хотя и в этом случае протонируется лишь незначительная часть молекул, но как только атом кислорода, например  $OH$ -группы, протонируется, она сразу становится хорошей уходящей группой ( $H_2O$ ,  $pK_{aH} = -2$  по сравнению с  $HO^-$ ,  $pK_{aH} = 15$ ). От тетраэдрического интермедиата также может отщепиться и молекула спирта  $ROH$ . Это ведет к образованию исходных веществ. Именно поэтому на приведенной выше схеме использованы двойные стрелки, показывающие наличие равновесия на всех стадиях процесса. Напротив, отщепление  $H_2O$  приводит к завершению реакции образования сложного эфира.

Катализируемое кислотой образование сложного эфира (продолжение)



### • Кислотные катализаторы катализируют реакции замещения в карбоновых кислотах

1. Они увеличивают электрофильность карбонильной группы за счет протонирования карбонильного атома кислорода.
2. Протонирование понижает также  $pK_{aH}$  уходящей группы.

### Образование сложного эфира – обратимый процесс. Как контролируют положение равновесия?

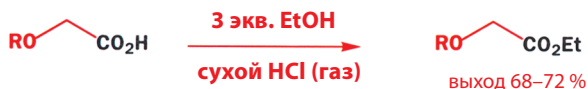
Отщепление воды от тетраэдрического интермедиата – также обратимый процесс. Спирт  $ROH$  способен атаковать протонированную карбоновую кислоту, и точно так же  $H_2O$  может атаковать протонированный сложный эфир. Фактически каждая стадия в последовательности превращений, ведущих от карбоновой кислоты к сложному эфиру, является равновесным процессом, причем суммарная константа равновесия приблизительно равна 1. Чтобы эту реакцию можно было использовать в препаративных целях, необходимо сдвинуть положение равновесия в сторону образования сложного

► Средняя энергия двойной связи  $C=O$  равна 720 кДж/моль, а средняя энергия одинарной связи  $C-O$  равна 351,7 кДж/моль.

■ Позднее в этой главе мы обсудим, почему механизм этой реакции именно таков.

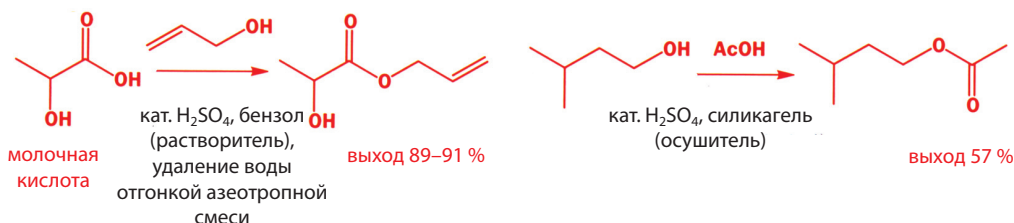


эфира. Это можно сделать, например, используя избыток спирта или карбоновой кислоты (обычно реакции проводят в растворе соответствующего спирта или карбоновой кислоты). Так, для приведенной ниже реакции при использовании менее трех эквивалентов этанола выходы сложного эфира оказываются существенно ниже.



■ Молочную кислоту необходимо использовать в виде ее водного раствора. Объясните этот факт, учитывая сказанное выше об обратимости образования сложного эфира?

Другой путь заключается в том, что реакцию можно проводить либо в присутствии дегидратирующего агента (например, силикагеля или концентрированной серной кислоты), либо отгоняя образующуюся воду из реакционной смеси.



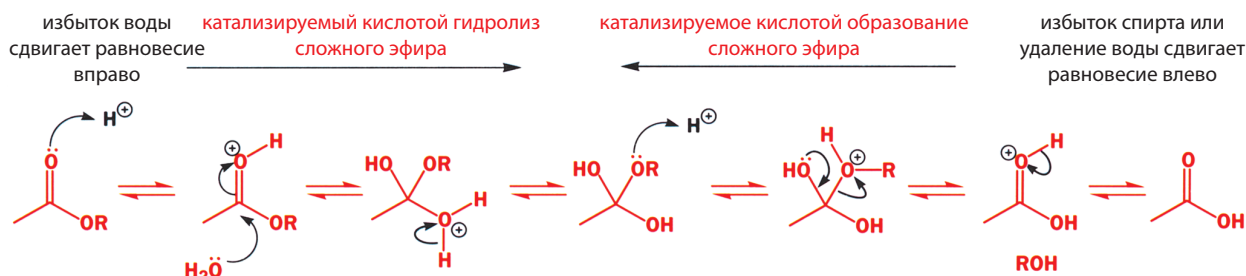
Итак, вы знаете три способа получения сложных эфиров из спиртов с использованием

- ацилхлоридов      • ангидридов кислот      • самих карбоновых кислот.

Попытаемся оценить, какой из этих методов будет наиболее удобным для решения той или иной практической задачи. Если нужно получить несколько миллиграммов сложного эфира, представляющего собой весьма сложную по структуре молекулу, мы, конечно, используем высокоактивные ангидриды или хлорангидриды кислот и пиридин в качестве основного катализатора, чтобы не отгонять чрезвычайно малое количество воды из реакционной смеси, содержащей сильную кислоту, которая к тому же может разрушить с трудом полученный продукт. Напротив, если нужно получить достаточно простые по структуре эфиры (подобные тем, что приведены в гл. 2 на с. 52) для парфюмерной промышленности в количестве десятков тонн, очевидно, лучше выбрать более дешевый способ и использовать карбоновую кислоту и газообразный HCl в спиртовом растворе.

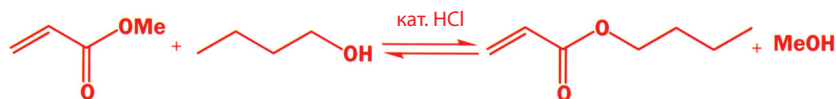
## Катализируемые кислотами реакции переэтерификации и гидролиза сложных эфиров

Используя в качестве субстрата сложный эфир и применяя избыток воды и кислотный катализатор, можно осуществить обратную реакцию – превратить эфир в смесь карбоновой кислоты и спирта, что сопровождается расходом воды. Такой процесс называют **реакцией гидролиза**, поскольку вода разрывает молекулу сложного эфира (*lysis* означает разрыв).

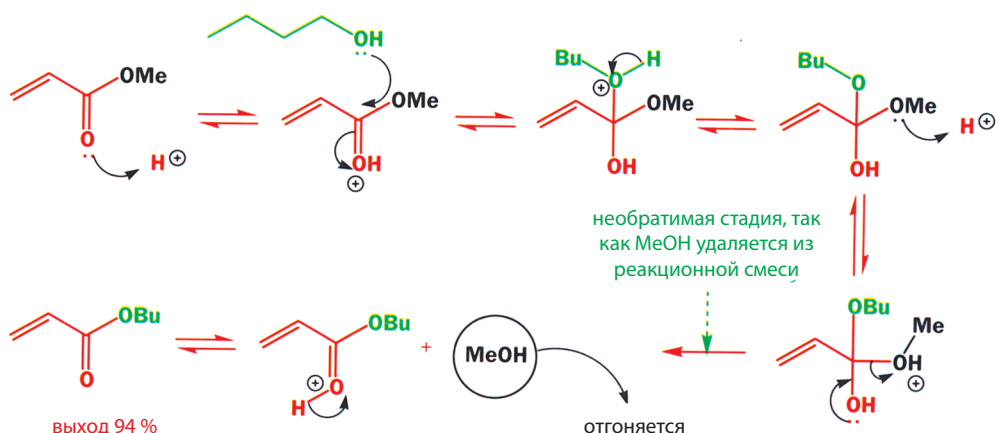


■ Механизмы катализируемых кислотами реакций гидролиза и образования сложных эфиров чрезвычайно важны. Вы должны выучить их и разобраться в причинах протекания каждой стадии суммарного процесса.

Катализируемые кислотой гидролиз и образование сложных эфиров – это две реакции, обратные друг другу. Единственный способ, которым мы можем повлиять на положение равновесия и направить реакцию по желаемому направлению, состоит в изменении концентраций реагентов. Тот же принцип используется для превращения сложного эфира, образованного одним спиртом, в сложный эфир той же кислоты, но другого спирта. Такой процесс называют **перезэтерификацией**. Например, равновесие приведенной здесь реакции можно сдвинуть вправо, отгоняя из смеси метанол, который имеет заметно более низкую температуру кипения, чем другие участники реакции.

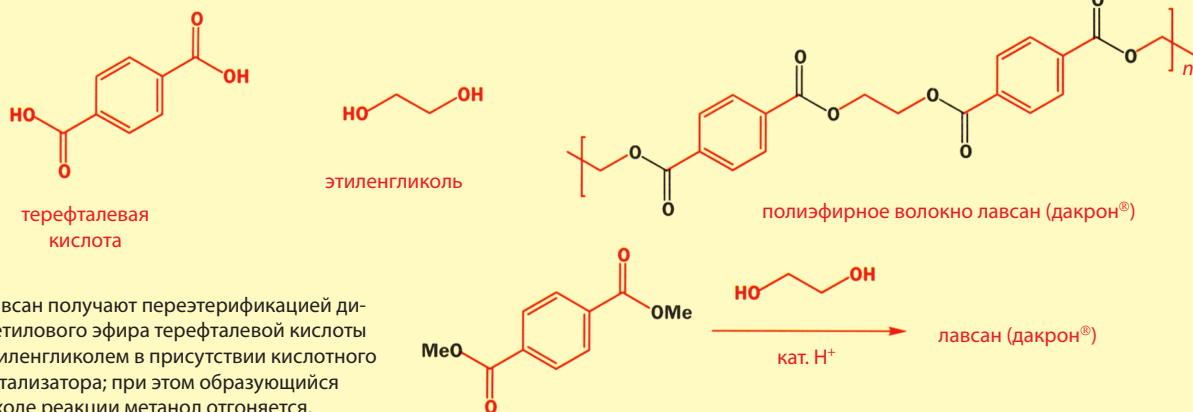


Механизм приведенной ниже реакции перезэтерификации включает просто присоединение одного спирта (BuOH) и элиминирование другого (MeOH), причем оба процесса катализируются кислотой. Заметьте, что в этом случае совсем не сложно показать, что  $\text{H}^+$  нужен именно в *каталитических* количествах. Обратите внимание также на то, что протонирование протекает именно по *карбонильному* атому кислорода.



### Производство полиэфирных волокон

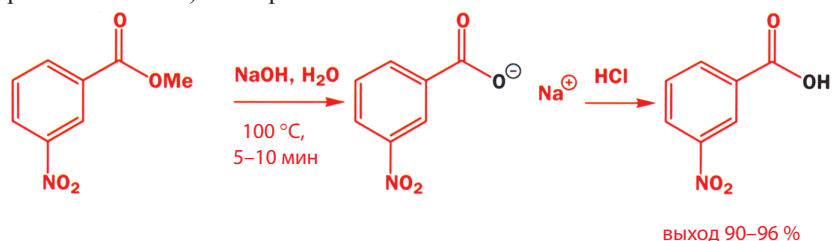
Реакция перезэтерификации используется для получения полиэфирных волокон, применяемых в текстильной промышленности. Например, лавсан (дакрон) представляет собой полиэфир, образованный терефталевой кислотой (дикарбоновая кислота) и этиленгликолем (диол). Более подробно химия полимеров обсуждается в гл. 52.



Лавсан получают перезэтерификацией диметилового эфира терефталевой кислоты этиленгликолем в присутствии кислотного катализатора; при этом образующийся в ходе реакции метанол отгоняется.

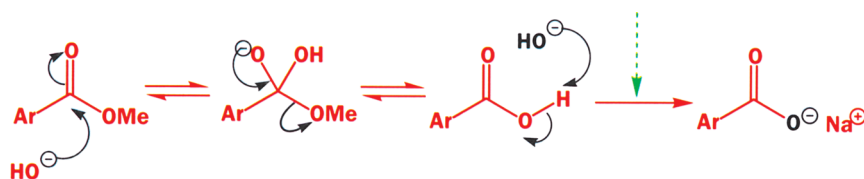
### Гидролиз сложных эфиров, катализируемый основаниями, – необратимый процесс

Сложные эфиры нельзя получить реакцией спиртов с карбоновыми кислотами в присутствии основного катализатора, поскольку основание депротонирует карбоновую кислоту (см. с. 401). Однако можно провести обратную реакцию, т. е. гидролизовать сложный эфир до карбоновой кислоты (точнее, карбоксилат-иона) и спирта.



В этом случае эфир, конечно, не протонируется на первой стадии, как это было при использовании кислотных катализаторов, но и непротонированный эфир является достаточно сильным электрофилом, поскольку в этом случае в качестве нуклеофила выступает не вода, а  $\text{HO}^-$ . Образующийся тетраэдрический интермедиат может распадаться двумя путями: либо отщепляя  $\text{HO}^-$  с образованием исходного эфира, либо отщепляя  $\text{RO}^-$  с образованием спирта и кислоты.

необратимое депротонирование сдвигает равновесие в сторону образования продуктов гидролиза



В отсутствие кислотного катализатора спирт не может реагировать с карбоновой кислотой. Обратная реакция невозможна еще и потому, что присутствующее в реакционной смеси основание депротонирует получающуюся кислоту с образованием карбоксилат-иона. Поскольку основание расходуется в данной реакции, необходимо использовать как минимум один эквивалент основания.

#### Как мы определили механизм этой реакции?

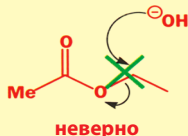
Гидролиз сложных эфиров – столь важная реакция, что химики затратили немало усилий и времени для выяснения ее механизма. Если вы хотите узнать все детали, то обратитесь к учебникам по физической органической химии. Значительная часть экспериментов по определению механизма была основана на использовании кислородной метки  $^{18}\text{O}$ . Для синтеза исходных веществ брали соединения, обогащенные изотопом кислорода  $^{18}\text{O}$ . Зная положение изотопа  $^{18}\text{O}$  в исходной молекуле и определяя его положение в продуктах реакции методом масс-спектрометрии (гл. 3), можно определить механизм реакции.

1. Метка  $^{18}\text{O}$ , расположенная в «спиртовой» группе сложного эфира, после реакции оказывается исключительно в молекуле спирта.



2. Если в реакции гидролиза использовать  $^{18}\text{OH}_2$ , то образуется меченная изотопом  $^{18}\text{O}$  карбоновая кислота, а спирт не содержит изотопной метки

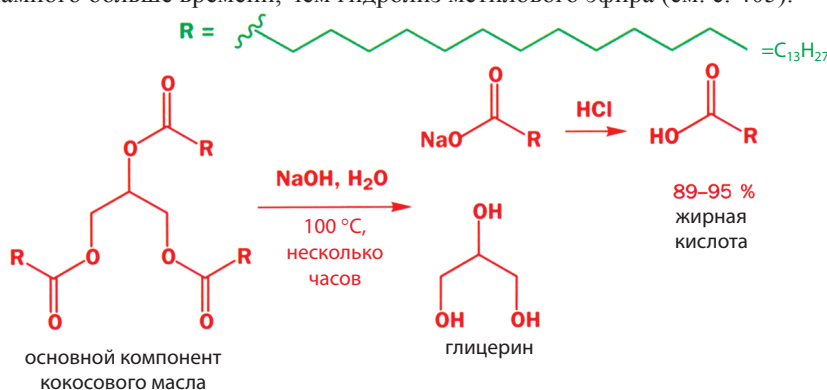




Эти эксперименты показывают, что замещение происходит при карбонильном атоме углерода, и позволяют исключить альтернативную возможность – замещение при насыщенном атоме углерода.

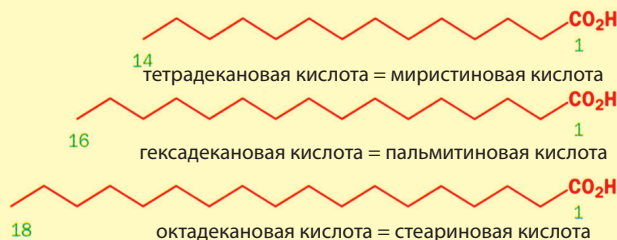
Другие эксперименты с изотопной меткой показывают, что в реакции должен образовываться тетраэдрический интермедиат, поскольку эфир, меченный изотопом  $^{18}\text{O}$  по карбонильному атому кислорода, теряет часть изотопной метки, которая после реакции обнаруживается в воде. На с. 392 мы уже обсуждали, почему этот результат ясно доказывает образование тетраэдрического интермедиата.

Тетрадекановую кислоту (насыщенная жирная кислота, известная также как миристиновая кислота) производят в промышленности катализируемым основаниями гидролизом кокосового масла. Не удивляйтесь, но кокосовое масло действительно содержит больше насыщенных жиров, чем обычное сливочное масло или жир, выделяющийся из мяса при жарке. Основная часть этих жиров представляет собой тримиристилглицерин. Гидролиз последнего при действии водного гидроксида натрия с последующим протонированием карбоксилат-аниона кислотой приводит к образованию миристиновой кислоты. Заметьте, что гидролиз этого разветвленного сложного эфира требует намного больше времени, чем гидролиз метилового эфира (см. с. 405).



### Омыление

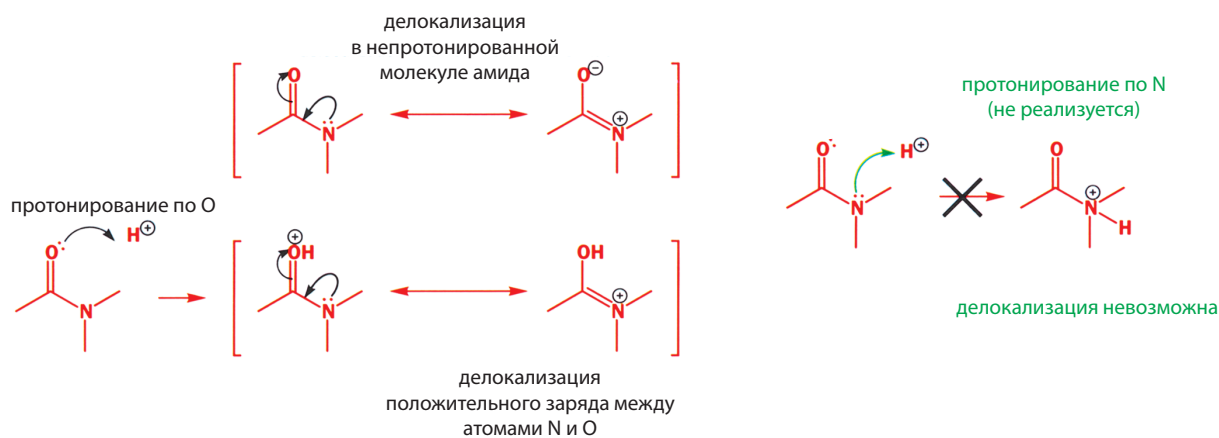
Щелочной гидролиз сложных эфиров с образованием солей карбоновых кислот часто называют **омылением**, поскольку этот процесс используется для получения мыла. Традиционно мыло получали гидролизом говяжьего жира, представляющего собой в основном тристеарилглицерин (стеариновая кислота – это октадеканкарбоновая кислота ( $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{CO}_2\text{H}$ )). При обработке жира гидроксидом натрия образуется стеарат натрия ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{CO}_2\text{Na}]$ ), являющийся основным компонентом мыла. Для получения туалетного мыла используют пальмовое масло: в этом мыле выше содержание пальмитата натрия ( $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{CO}_2\text{Na}$ ). Если для гидролиза используется KOH, то образуются калиевые соли карбоновых кислот; они используются как жидкое мыло. Мыла проявляют моющие свойства благодаря наличию в их структуре как полярного (карбоксилатная группа), так и неполярного (длинная алкильная цепь) фрагментов.



### Амиды гидролизуются как в кислых, так и в щелочных условиях

Провести реакцию гидролиза этих наименее реакционноспособных соединений из числа производных карбоновых кислот можно двумя способами: либо протонируя амин, «вынуждая» его стать уходящей группой, либо используя концентрированный раствор щелочи, удаляя амин «с помощью грубой силы».

Амиды – плохие электрофилы, но при этом они существенно более сильные основания, чем большинство других производных карбоновых кислот. Типичный амид имеет значение  $pK_{aH}$  примерно  $-1$ , в то время как большинство других карбонильных соединений характеризуются величиной  $pK_{aH}$  примерно  $-7$ . На основании этого можно было бы предположить, что амид протонируется по атому азота, поскольку амины протонируются по азоту очень легко. Действительно, относительно высокая основность амидов обусловлена именно наличием делокализованной пары электронов атома азота, которая делает карбонильную группу более богатой электронами, чем в большинстве аналогичных соединений. Однако протонируются амиды всегда по атому кислорода, а не азота, поскольку протонирование по азоту ведет к нарушению делокализации, обеспечивающей их повышенную устойчивость.



Протонирование карбонильной группы кислотой делает ее достаточно электрофильной для того, чтобы она реагировала с молекулой воды с образованием нейтрального тетраэдрического интермедиата. В тетраэдрическом интермедиате атом азота аминогруппы намного более основен, чем атомы кислорода, поэтому протонирование интермедиата протекает именно по атому азота. Образующаяся при этом группа  $RNH_2$  является достаточно хорошей уходящей группой. Более того, отщепившись от тетраэдрического интермедиата, молекула амина немедленно протонируется, в результате чего теряет свои нуклеофильные свойства. Условия проведения этой реакции очень жесткие: 70 %-ная серная кислота и нагревание при  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч.

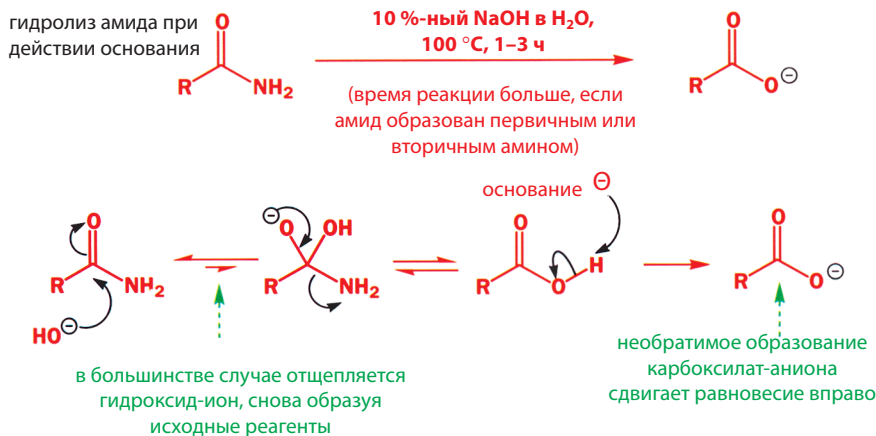
► Обратите внимание! Это означает, что в ходе реакции расходуются один эквивалент кислоты, т. е. кислота является не только катализатором.

гидролиз амида в растворе кислоты (3 ч при  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 70 %-ный водный раствор  $H_2SO_4$ ), выход карбоновой кислоты 70 %



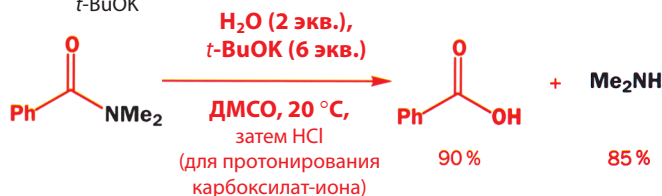
Гидролиз амидов основаниями также протекает только в жестких условиях. Горячий раствор гидроксида – достаточно сильный нуклеофил, чтобы атаковать карбонильную группу молекулы амида. Однако даже если тетраэдрический интермедиат образуется, вероятность отщепления от него  $NH_2$  ( $pK_{aH}=35$ ) чрезвычайно мала по сравнению с вероятностью отщепления  $HO^-$  ( $pK_{aH}=15$ ).

Тем не менее при действии концентрированных растворов основания и использовании высоких температур амиды медленно гидролизуются.



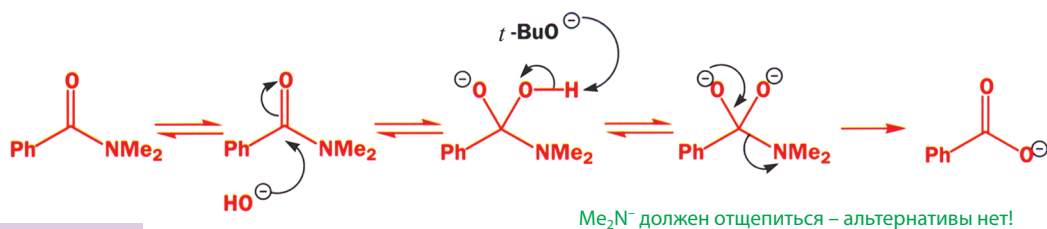
N-Алкил- и N, N-диалкилами́ды гидролизуются в этих условиях намного медленнее. Однако, используя несколько иные реагенты, можно провести гидролиз даже N, N-диалкиламидов уже при комнатной температуре.

Причина такого поведения заключается в изменении механизма реакции. гидролиз амида при действии  $t\text{-BuOK}$

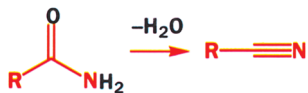


► Реакции, в которых уходящей группой был бы двухзарядный анион  $\text{O}^{2-}$ , никогда не встречаются. Спрашивать, может ли  $\text{O}^{2-}$  быть уходящей группой, примерно то же самое, что спрашивать, является ли  $\text{HO}^-$  кислотой.

*tert*-Бутоксид калия – достаточно сильное основание, чтобы депротонировать тетраэдрический интермедиат с образованием двухзарядного аниона. Теперь уходящей группой может быть либо  $\text{Me}_2\text{N}^-$ , либо  $\text{O}^{2-}$ . Поэтому отщепляется  $\text{Me}_2\text{N}^-$ , что ведет прямо к карбоксилат-аниону как продукту реакции гидролиза.



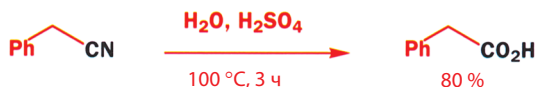
► Гидролиз некоторых амидов в водном растворе NaOH, вероятно, протекает по аналогичному механизму с образованием двухзарядного аниона (см. гл. 13).



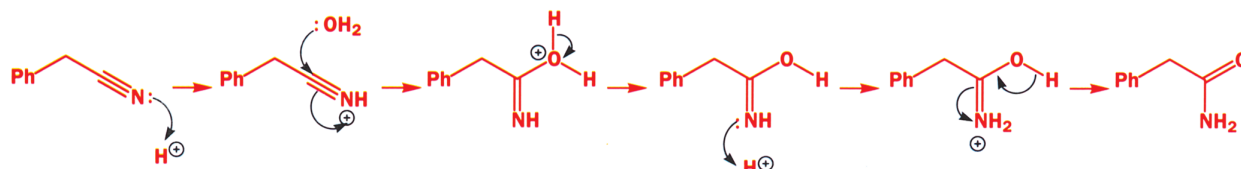
### Гидролиз нитрилов: как получить миндальную кислоту

Нитрилы – класс соединений, близкий к амидам. Их можно рассматривать как первичные амиды, от которых отщепили молекулу воды. Следовательно, нитрилы можно получить дегидратацией первичных амидов.

Гидролиз нитрилов протекает подобно гидролизу амидов. Присоединение воды к протонированному нитрилу приводит к образованию первичного амида, который может гидролизаться далее до карбоновой кислоты и аммиака.

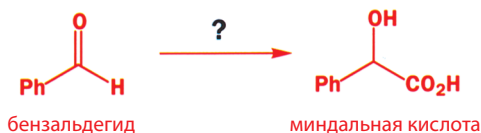




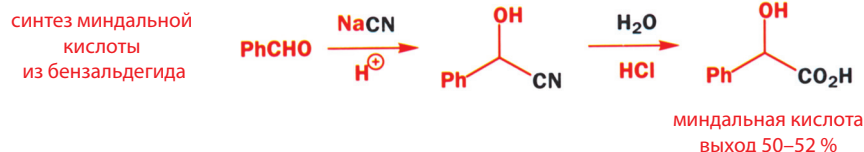


Вы уже знаете один метод получения нитрилов – из HCN (или NaCN + HCl) и альдегидов (см. гл. 6). Получающиеся гидроксинитрилы называют **циангидринами**.

Вспомнив это, вы можете предложить способ получения миндальной кислоты (выделяемой при экстракции миндаля) из бензальдегида.

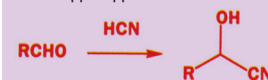


А теперь сравните предложенный вами способ с тем, который на самом деле используется химиками.



▶ Не пугайтесь большого числа стадий в приведенном механизме гидролиза нитрила. Посмотрев внимательно, вы увидите, что большинство из них представляют собой просто стадии переноса протона. Единственное исключение – стадия присоединения воды.

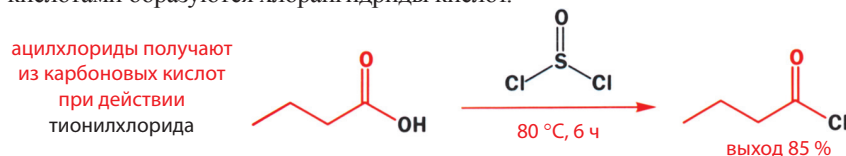
▶ Вспомните: получение циангидринов из альдегидов



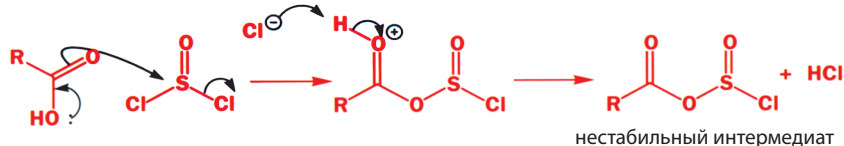
■ Итак, вы впервые предложили метод синтеза природного соединения. К теме синтеза природных соединений мы вернемся в гл. 31.

## Получение ацилхлоридов из карбоновых кислот действием $\text{SOCl}_2$ или $\text{PCl}_5$

Мы уже рассмотрели целую серию взаимопревращений производных карбоновых кислот. Уже отмечалось, что такие взаимопревращения осуществляются легко при движении сверху вниз по схеме на с. 399. Однако существуют также методы, позволяющие осуществить переход от соединений, находящихся внизу схемы, к соединениям, находящимся в верхней части схемы. Для этого нужно использовать такие реагенты, которые способны превратить плохую уходящую группу  $\text{OH}^-$  в хорошую. Сильные кислоты позволяют осуществить такую активацию за счет протонирования  $\text{OH}^-$ , в результате чего уходящей группой становится молекула воды ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Сейчас мы рассмотрим еще два реагента,  $\text{SOCl}_2$  и  $\text{PCl}_5$ , которые взаимодействуют с карбоновыми кислотами по  $\text{OH}$ -группе, превращая ее в более активную уходящую группу. При реакции тионилхлорида ( $\text{SOCl}_2$ ), с карбоновыми кислотами образуются хлорангидриды кислот.



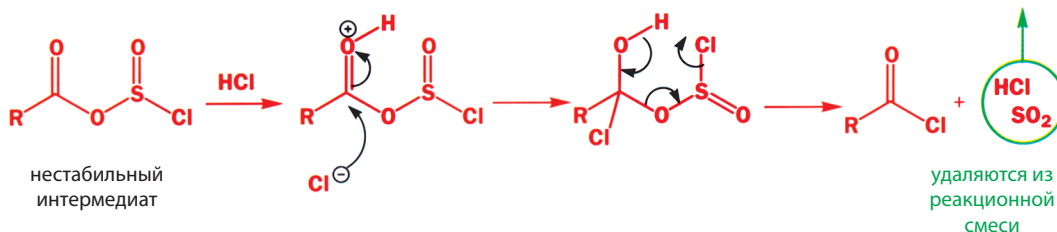
Тионилхлорид представляет собой летучее вещество с душающим запахом; электрофильные свойства проявляет атом серы, что и следовало ожидать, так как он соединен с двумя атомами хлора и одним атомом кислорода. Атом серы атакуется карбоновыми кислотами с образованием нестабильного, сильно электрофильного интермедиата.



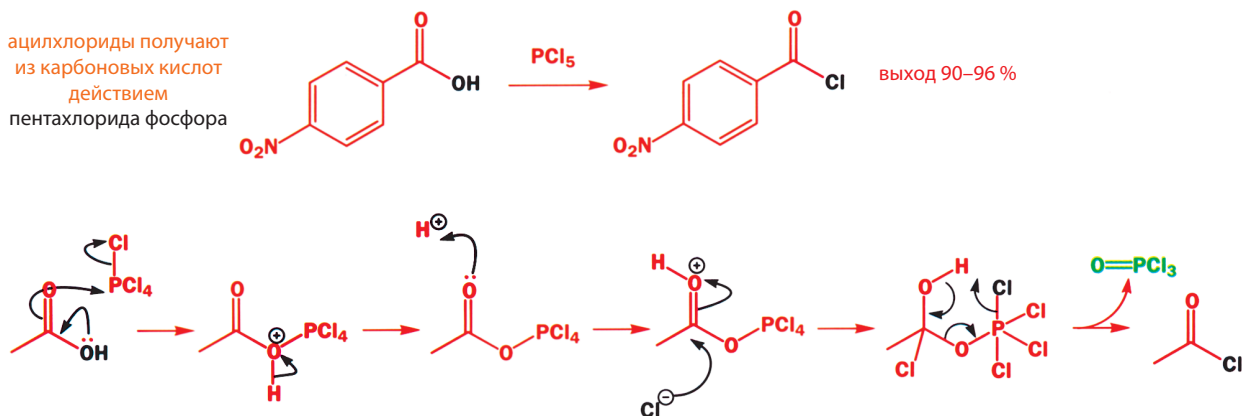
▶ Не удивляйтесь, что в результате реакции замещения при группе  $\text{S}=\text{O}$  «тетраэдрический интермедиат» не образуется. Четырехвалентный атом серы уже является тетраэдрическим, поскольку он имеет еще одну неподеленную пару электронов. В данном случае замещение протекает по прямому  $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму (см. гл. 17).



Протонирование этого нестабильного интермедиата только что образовавшейся молекулой  $\text{HCl}$  делает электрофил достаточно сильным, чтобы он реагировал даже со слабым нуклеофилом  $\text{Cl}^-$  (низкое значение  $pK_{\text{aH}}$ , плохая нуклеофильность). Образующийся при этом тетраэдрический интермедиат разлагается на ацилхлорид, диоксид серы и хлороводород. Эта стадия реакции необратима, поскольку  $\text{SO}_2$  и  $\text{HCl}$  являются газообразными соединениями и самопроизвольно удаляются из реакционной смеси.

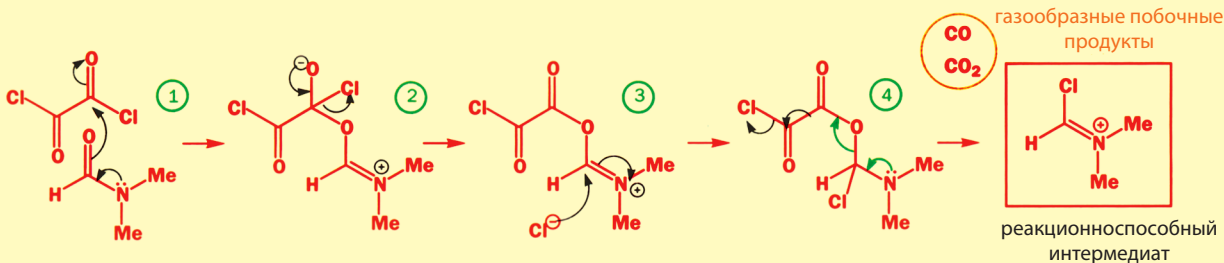


Хотя  $\text{HCl}$  принимает активное участие в этой реакции, сам по себе хлороводород не может превратить кислоту в ее хлорангидрид. Для удаления атома кислорода необходимо присутствие серы или фосфора. Действительно, альтернативным реагентом для превращения  $\text{RCO}_2\text{H}$  в  $\text{RCOCl}$  является пентахлорид фосфора ( $\text{PCl}_5$ ). Механизм его реакции совершенно аналогичен. Попробуйте написать его самостоятельно, не глядя на приведенную ниже схему.



### Альтернативный метод получения ацилхлоридов: оксалилхлорид + ДМФА

В модифицированном методе получения хлорангидридов с использованием тионилхлорида применяется оксалилхлорид в присутствии каталитического количества ДМФА. Сначала оксалилхлорид реагирует с ДМФА, образуя высокоэлектрофильный катионный интермедиат,  $\text{CO}$  и  $\text{CO}_2$  (как и в реакции с участием тионилхлорида побочные продукты  $\text{CO}$  и  $\text{CO}_2$  – газообразные вещества).

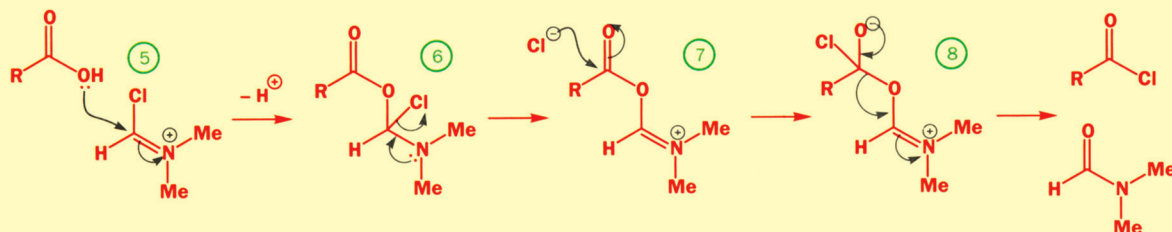


Несколько аспектов этого механизма заслуживают особого комментария.

- Первые две стадии представляют собой нуклеофильное замещение хлора у карбонильного атома углерода, протекающее через обычный тетраэдрический интермедиат.
- Нуклеофилы могут атаковать не только связь  $\text{C=O}$ , но и связь  $\text{C=N}$  (стадия 3).

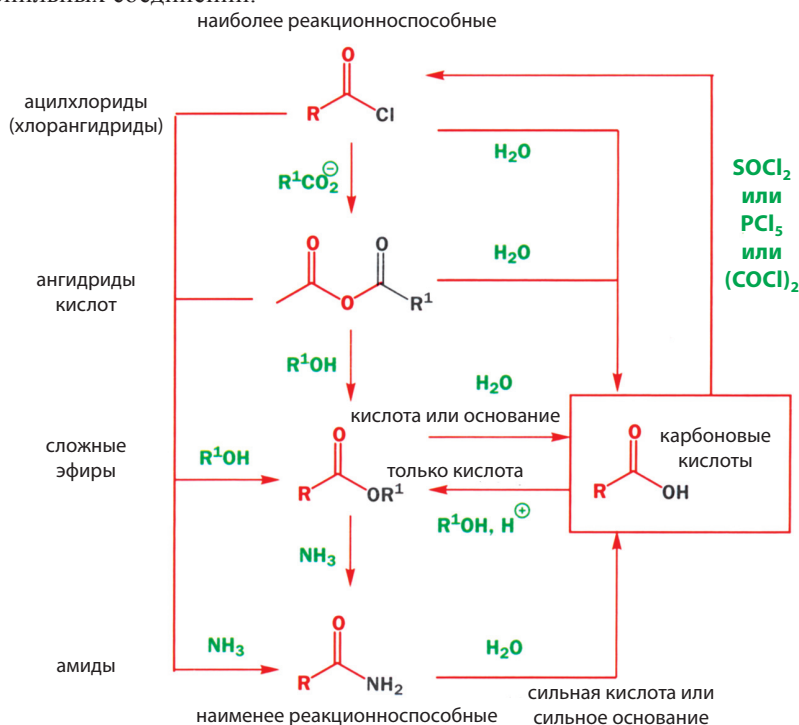
- Черные стрелки на стадии 4 могут показаться излишними, однако они важны, поскольку демонстрируют, как в этой реакции образуется монооксид углерода.

Получающийся реакционноспособный интермедиат – очень электрофильная частица. Он быстро реагирует с карбоновой кислотой, образуя новый интермедиат, который захватывает выделяющийся хлорид-ион, что приводит к получению ацилхлорида и регенерации ДМФА.

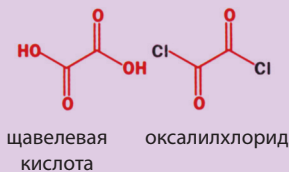


Этот метод обычно используется для получения малых количеств сложных и дорогих ацилхлоридов, поскольку оксалилхлорид намного дороже, чем тионилхлорид. Необходимо отметить, что ДМФА катализирует и реакцию образования ацилхлоридов при действии тионилхлорида, хотя использование его для синтезов, проводимых с более или менее значительными количествами вещества, вряд ли можно рекомендовать, поскольку образующиеся в этих реакциях в небольших количествах побочные продукты являются потенциальными канцерогенами. Мы надеемся, что вам понравился этот 8-стадийный механизм получения ацилхлоридов.

Реакции перехода от кислот к ацилхлоридам завершают список методов превращения карбоновых кислот в их производные. Так, вы можете превратить кислоту в сложный эфир напрямую или через ацилхлорид, наиболее реакционноспособное из всех производных карбоновых кислот. Из них вы можете получить и все остальные производные. Приведенная ниже схема суммирует все реакции, рассмотренные в этом разделе и расположенные в порядке изменения относительной реакционной способности разных карбонильных соединений.



Оксалилхлорид представляет собой дихлорангидрид щавелевой (этан-1,2-дикарбоновой) кислоты. Эта токсичная дикарбоновая кислота впервые была обнаружена в листьях ревеня.



Все эти производные кислот, конечно, можно превратить гидролизом в кислоты действием воды либо самой по себе, либо в присутствии основных или кислотных катализаторов различной силы в зависимости от реакционной способности соответствующего производного.

■ Пять «степеней окисления» соединений углерода следующие: 1) углеводороды; 2) спирты; 3) альдегиды и кетоны; 4) карбоновые кислоты и 5)  $\text{CO}_2$  (см. гл. 2).

## Получение других соединений в реакциях нуклеофильного замещения производных кислот

До сих пор мы обсуждали взаимопревращения производных карбоновых кислот, рассматривая механизм реакции замещения на примере атаки таких нуклеофилов, как  $\text{ROH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{NH}_3$ , на карбонильный атом углерода кислот, их ангидридов, хлорангидридов, амидов или эфиров, проходящей в отсутствие или в присутствии сильной кислоты или основания в качестве катализатора. Сейчас обсудим реакции замещения в производных карбоновых кислот, которые позволяют получать не только соединения этого типа, но и молекулы, имеющие функциональные группы с другой степенью окисления, например кетоны и спирты.

## Превращение сложных эфиров в кетоны: проблемы

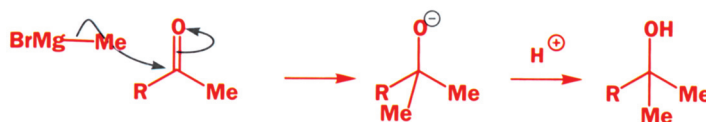
Замещение группы  $\text{OR}$  в сложном эфире на группу  $\text{R}$  позволяет нам получать кетоны. Можно было бы предположить, что хорошим методом получения кетонов будет реакция сложного эфира с реактивом Гриньяра или литийорганическим соединением. Однако попытка получить кетон с помощью этой реакции окончится неудачей, так как реализуется другой процесс.



В реакцию вступают две молекулы реактива Гриньяра, и вместо кетона получается спирт! Внимательное рассмотрение механизма реакции позволяет понять причину такого поведения. Во-первых, как и следовало ожидать, нуклеофильный реактив Гриньяра атакует карбонильный атом углерода с образованием тетраэдрического интермедиата. В этом интермедиате  $\text{RO}^-$  – единственная реальная уходящая группа, отщепление которой приводит к образованию желаемого кетона.



Следующая молекула реактива Гриньяра может реагировать либо с исходным сложным эфиром, либо с только что полученным кетоном. Кетон более электрофилен, чем сложный эфир, поэтому реактив Гриньяра предпочтительно реагирует именно с кетоном по реакции, обсуждавшейся в гл. 9. При этом образуется стабильный алкоксид-анион, протонирование которого при обработке реакционной смеси кислотой приводит к получению третичного спирта.

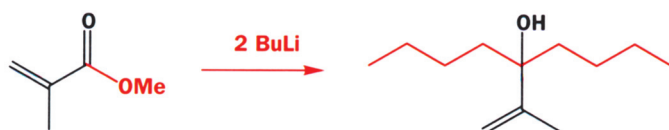
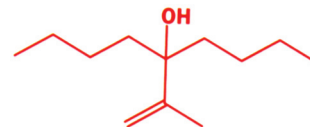


## Образование спиртов вместо кетонов

Таким образом, проблема заключается в том, что кетон, первоначально образующийся в реакции, обладает по отношению к реактиву Гриньяра большей реакционной способностью, чем исходный сложный эфир. В дальнейшем (например, в гл. 24, т. 2) мы встретим немало примеров подобного типа,

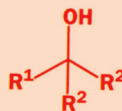
когда первичный продукт реакции более активен, чем исходный субстрат. В этом разделе мы рассмотрим способы решения этой проблемы. Кроме того, нужно заметить, что нередко такое двойное присоединение, наоборот, является очень ценной реакцией. Например, соединение, изображенное, на полях, активно используется химиками, занимающимися исследованиями свойств взрывчатых веществ.

В этом третичном спирте с атомом углерода, несущим гидроксильную группу, соединены два одинаковых заместителя (бутильные группы). Химики, которые хотели его синтезировать, знали, что сложный эфир реагирует с двумя эквивалентами одного и того же литийорганического соединения. Поэтому они использовали реакцию между соответствующим ненасыщенным сложным эфиром (метилловым эфиром метакриловой кислоты, метилметакрилатом) и бутиллитием.



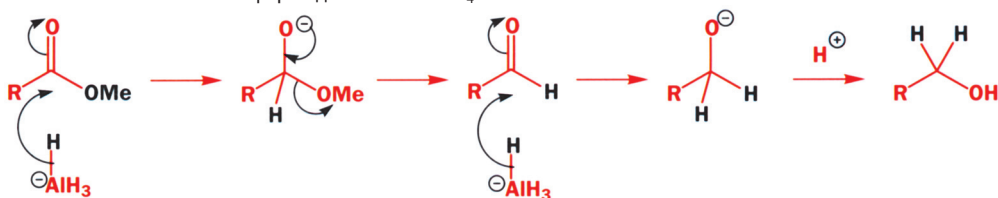
### • Синтез третичных спиртов

Третичные спирты, содержащие две идентичные группы  $R^2$ , могут быть получены реакцией сложного эфира с двумя эквивалентами реактива Гриньяра или литийорганического соединения



Эта реакция может быть использована и для получения соединения, в котором заместителями будут атомы H. При этом в качестве реагента используется алюмогидрид лития ( $LiAlH_4$ ), который является сильным восстановителем и легко атакует карбонильную группу сложного эфира. Как и в предыдущих примерах, тетраэдрический интермедиат, отщепляя уходящую группу, превращается в соединение (альдегид), обладающее более высокой реакционной способностью, чем исходный сложный эфир. Образующийся альдегид вступает во вторую реакцию восстановления, в результате чего сложный эфир превращается (восстанавливается) в первичный спирт.

восстановление сложных эфиров действием  $LiAlH_4$

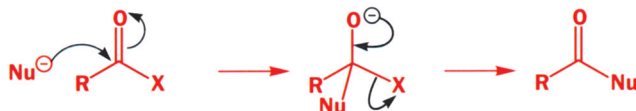


Эта реакция чрезвычайно важна; как один из лучших способов получения первичных спиртов из сложных эфиров. Остановить процесс на стадии образования альдегида очень трудно. Этот вопрос мы обсудим подробнее в гл. 24 (т. 2).

### Немного о сокращенной записи механизмов реакций

Прежде чем приступить к дальнейшему изложению материала, мы хотим познакомить вас с некоторыми аспектами «химической стенографии», которая позволяет записывать многие механизмы более коротко и ясно.

Все реакции замещения у карбонильного атома углерода протекают через стадию образования тетраэдрического интермедиата.



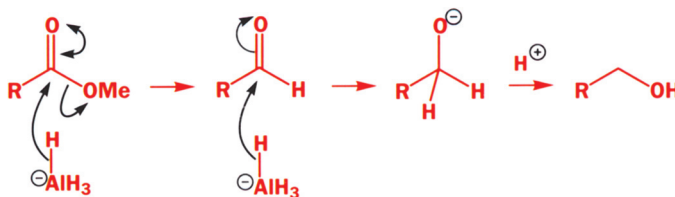
Для того чтобы уменьшить число записываемых стадий, можно показывать образование и распад тетраэдрического интермедиата на одной и той же структуре, используя для этого изогнутую двухстороннюю стрелку, как это показано ниже:



Такое изображение можно сравнить с использованием стенографических символов, но оно не может заменить правильное понимание истинного механизма реакции. Поэтому вы никогда не должны представлять механизм следующим образом:



Ниже приведено другое сокращение, которое можно использовать для описания только что обсуждавшейся реакции восстановления при действии  $\text{LiAlH}_4$ .

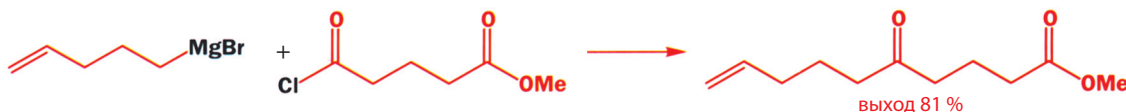


## Превращение сложных эфиров в кетоны: решение проблемы

Сложность осуществления данной реакции заключается в относительной реакционной способности участвующих в реакции соединений: образующийся кетон более активен, чем исходный сложный эфир. Для решения этой проблемы можно использовать один из двух подходов: во-первых, сделать исходное соединение более реакционноспособным *или*, во-вторых, сделать продукт менее реакционноспособным.

### Увеличение реакционной способности исходного соединения

Более реакционноспособным исходным субстратом должен быть ацилхлорид. Следовательно, встает вопрос: как он будет реагировать с реактивом Гриньяра? Действительно, этот метод оказывается эффективным; так, например, можно провести следующую реакцию:



Нередко лучшие результаты получаются после проведения трансметаллирования (см. гл. 9) реактива Гриньяра или литийорганического соединения солями меди. Медьорганические реагенты имеют слишком низкую реакционную способность, чтобы присоединяться к образующемуся на

Эта реакция иллюстрирует различие в реакционной способности ацилхлоридной и сложноэфирной функциональных групп.

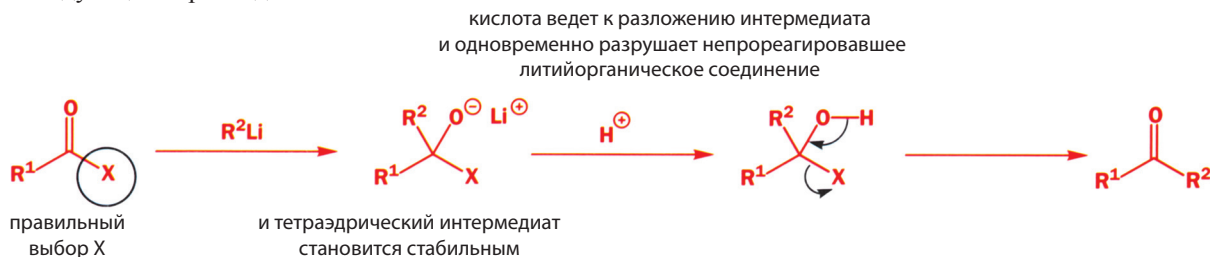
первой стадии кетону, но они эффективно реагируют с хлорангидридами. Ниже приведен пример такой реакции. Получающийся продукт используется в синтезе антибиотика септамицина.



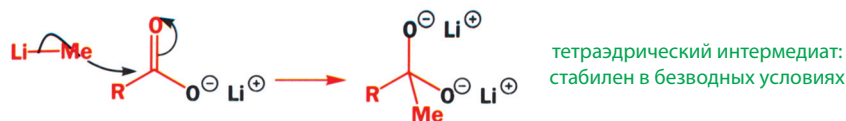
В гл. 10 вы уже встречались с использованием медьорганических соединений в реакциях сопряженного присоединения к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединениям. Для получения кетонов из ацилхлоридов можно также использовать производные других металлов, например кадмия или марганца.

### Уменьшение реакционной способности продуктов реакции

Этот метод решения проблемы часто дает лучшие результаты. Правильный подбор исходного субстрата позволяет получать тетраэдрический интермедиат, который достаточно стабилен и поэтому не превращается в кетон в ходе реакции. Поэтому он остается неактивным по отношению к присутствующим в реакционной среде нуклеофилам. Кетон образуется только после того, как реакционную смесь гасят кислотой. Поскольку нуклеофил при этом также разлагается кислотой, он не может вступать в реакцию последующего присоединения.



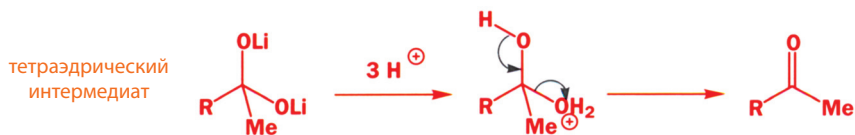
Этот подход можно проиллюстрировать на примере реакций соединения, которое не производит впечатления хорошего электрофила – карбоксилата лития. В начале этой главы мы говорили, что карбоновые кислоты – плохие электрофилы, но еще менее активны карбоксилат-ионы. Это действительно так, но достаточно сильные нуклеофилы (например, литийорганические соединения) все же могут вступать в реакцию присоединения по карбонильной группе карбоксилата лития.



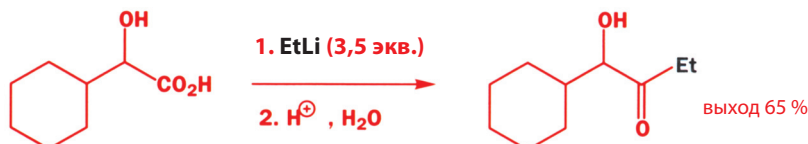
Из-за высокого сродства лития к кислороду связь  $\text{Li}-\text{O}$  имеет значительный ковалентный характер, вследствие чего группа  $\text{CO}_2\text{Li}$  не является истинным анионом. В любом случае продуктом этого присоединения будет двухзарядный анион того же типа, что встречался нам при обсуждении механизма гидролиза амидов, катализируемого основаниями. Однако в этом случае в тетраэдрическом интермедиате вообще отсутствует уходящая группа, поэтому анион остается стабильным до тех пор, пока в конце реакции не будет добавлена вода. При реакции с водой атомы кислорода протонируются, образуется гидратированный кетон, который немедленно отщепляет воду (см. гл. 6) с образованием целевого кетона. Гашение водой разрушает также и остающееся к тому времени литийорганическое соединение, поэтому кетон защищен от дальнейшей реакции с этим реагентом.



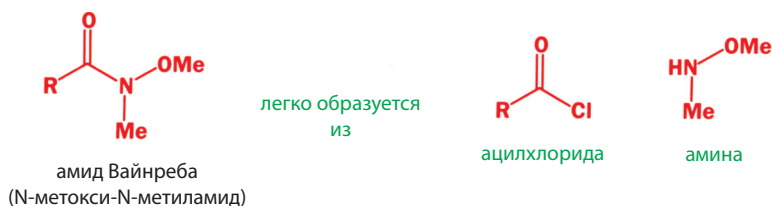
Заметьте, что в этой реакции используются три эквивалента литийорганического соединения: один эквивалент депротонирует кислоту, второй – гидроксильную группу, а третий – реагирует с карбоксилатом лития. Для обеспечения хорошего выхода целевого продукта химики обычно добавляют еще 0,5 экв. RLi.



Этот метод используется для получения некоторых кетонов, которые служат важными исходными веществами в синтезе циклических природных соединений, носящих общее название макролиды.



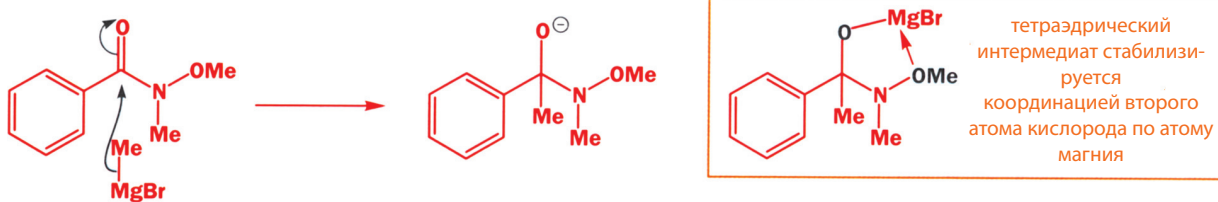
Другим типом исходных субстратов, позволяющим получать стабильные тетраэдрические интермедиаты, являются **амиды Вайнреба**, названные так в честь открывшего их С. М. Вайнреба.



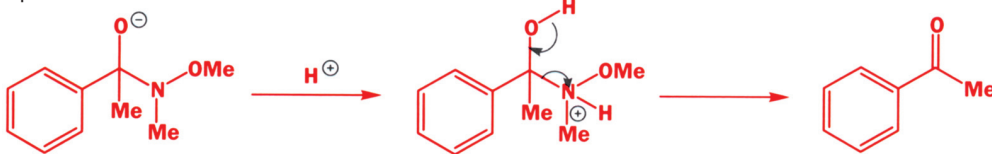
**Хелатирование** – это координация к одному атому металла более чем одного электронодонорного атома одной и той же молекулы. Это слово произошло от греческого *chele*, что означает клешня.

Добавление литий- или магнийорганического реагента к **N-метокси-N-метиламидам** приводит к образованию тетраэдрического интермедиата, стабилизированного *хелатированием* атома магния (лития) двумя атомами кислорода. Это промежуточное соединение разлагается с образованием кетона только после добавления воды в конце реакции.

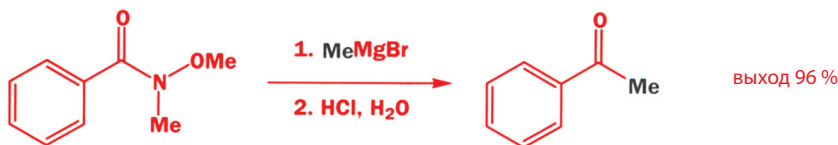
в ходе реакции:



при гашении кислотой:

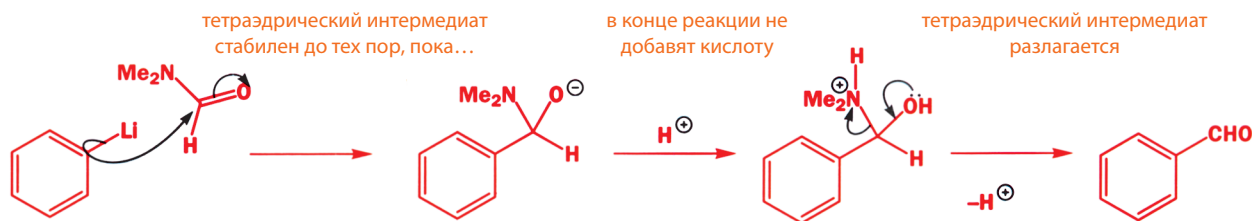


суммарная реакция

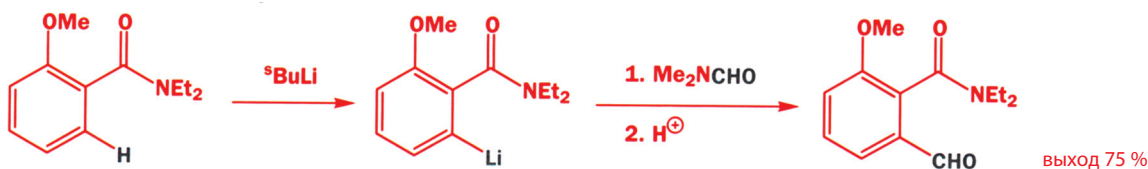




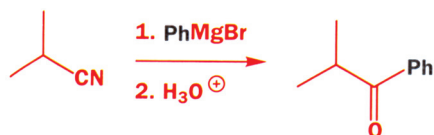
Такая стратегия эффективна даже для получения альдегидов, если исходным субстратом является диметилформамид (ДМФА,  $\text{Me}_2\text{NCHO}$ ).



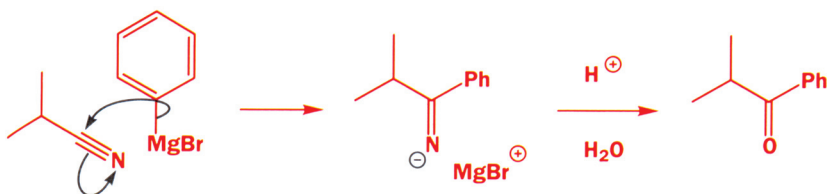
Эта реакция представляет собой чрезвычайно полезный метод введения  $\text{CHO}$ -группы в молекулу металлоорганического нуклеофила. Ниже приведен пример такого превращения, первой стадией которого является *орто*-металлирование, описанное в гл. 9.



В альтернативной реакции вместо сложного эфира используется соответствующий нитрил.

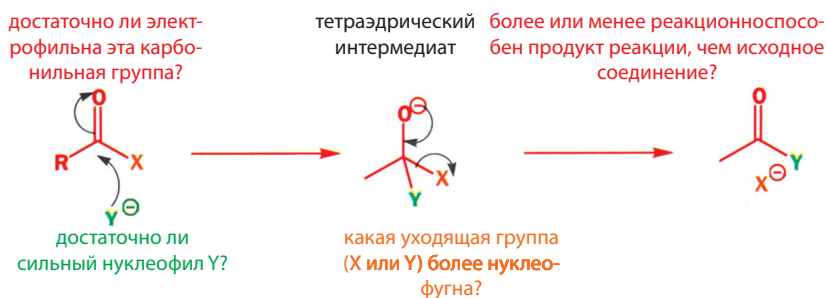


В этой реакции в качестве интермедиата образуется анион имина (более подробно имины обсуждаются в гл. 14), который не проявляет электрофильных свойств. Фактически он является нуклеофилом, но в реакционной среде электрофилы отсутствуют вплоть до того момента, пока реакционная смесь не будет погашена добавлением воды. При этом анион имина протонируется и гидролизуется (мы обсудим это в гл. 13) с образованием кетона.



## Подводим итоги

В заключение вспомним, какие факторы необходимо учитывать при анализе реакций нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода.

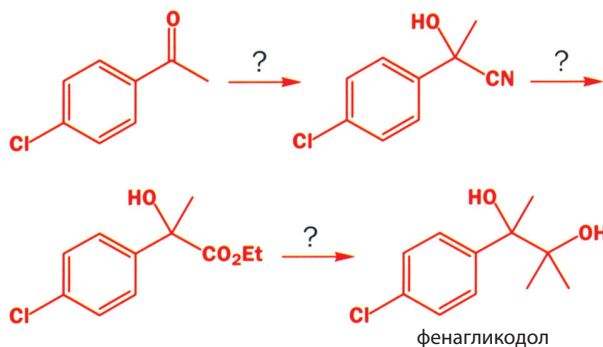


## Выводы

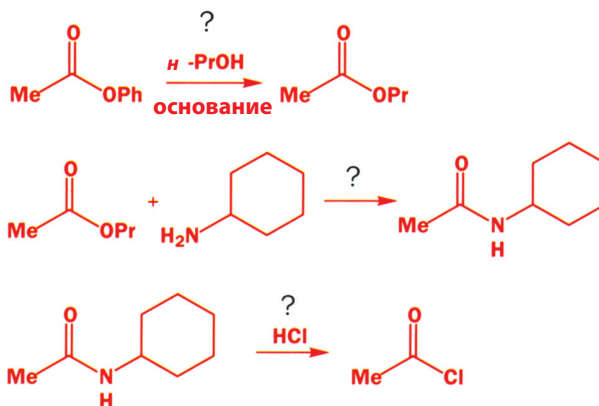
В данной главе мы познакомились с некоторыми важными реакциями. Можно воспринять их как набор фактов, но правильнее рассматривать их как логическое следствие нескольких простых стадий в механизме. Сопоставьте сведения, полученные в этой главе, с тем, что мы узнали из гл. 6 и 9, где впервые встретили карбонильные соединения и их реакции. В данной главе мы рассмотрели несколько последовательных превращений, основанных на простейшей органической реакции: присоединении к карбонильной группе. Обратите внимание на то, что реакции всех производных карбоновых кислот связаны между собой. Их очень легко объяснить, написав соответствующие механизмы с учетом присутствия в реакционной среде кислоты или основания. В гл. 13 и 14 мы рассмотрим и другие реакции карбонильной группы, катализируемые кислотами или основаниями. Попытайтесь связать их с реакциями, изученными в этой главе: механизмы этих реакций будут основаны на тех же самых принципах.

## Задачи

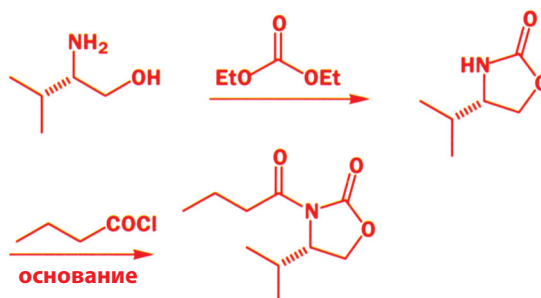
1. Предложите реагенты, с помощью которых можно получить лекарство фенагликодол, используя следующую последовательность превращений:



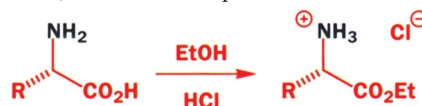
2. Получение сложного эфира прямой реакцией между спиртами ( $R^1OH$ ) и карбоновыми кислотами ( $R^2CO_2H$ ) можно провести в кислом растворе, но нельзя осуществить в щелочном растворе. Почему? Напротив, образование сложных эфиров из спиртов ( $R^1OH$ ) и ангидридов карбоновых кислот  $[(R^2CO)_2O]$  или ацилхлоридов ( $RCOCl$ ) обычно проводят в присутствии аминов, например пиридина или  $Et_3N$ . Почему такая комбинация является эффективной?
3. Определите, можно ли осуществить данные реакции нуклеофильного замещения при карбонильном атоме углерода. Для этого вам необходимо оценить значения  $pK_a$  или  $pK_{aH}$  и, конечно, написать механизмы реакций.



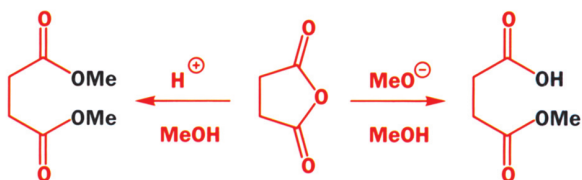
4. Предложите механизмы следующих реакций.



5. При получении эфиров встречающихся в природе аминокислот (их общая формула приведена ниже) важно, чтобы они находились в виде соли – гидрохлорида. Что может произойти с этими соединениями, если их нейтрализовать?



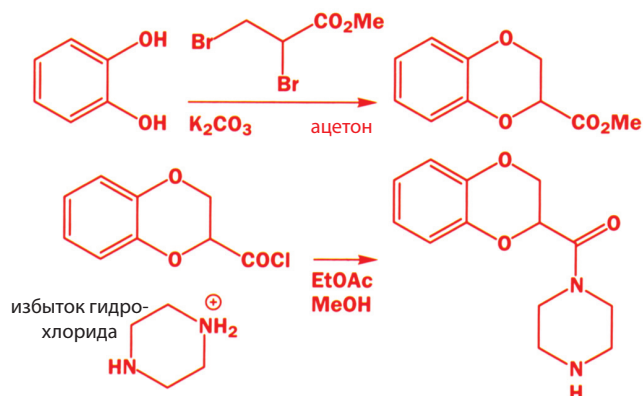
6. Из приведенного ниже циклического ангидрида можно получить либо диэфир, либо моноэфир бутандикарбоновой (янтарной) кислоты. Почему один метод приводит к получению моноэфира, а другой – диэфира?



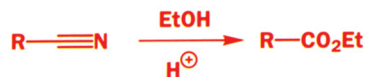
7. Предложите для приведенных ниже реакций механизмы, объясняющие, почему образуются именно указанные продукты реакции.



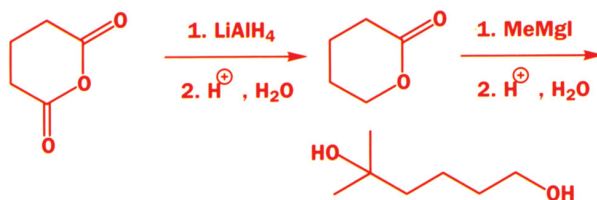
8. Ниже приведена часть синтеза сердечного лекарства доксазозин (кордура®), производимого фирмой Pfizer. Механизм первой стадии будет предложен в качестве задачи в конце гл. 17. Предложите реагент(ы) для превращения полученного на первой стадии метилового эфира в хлорангидрид. На последней стадии хорошие выходы амида получаются, если добавляют избыток амина в виде гидрохлорида. Чем это вызвано?



9. Сложные эфиры можно получить прямо из нитрилов реакцией с соответствующим спиртом в присутствии кислотного катализатора. Предложите механизм реакции.



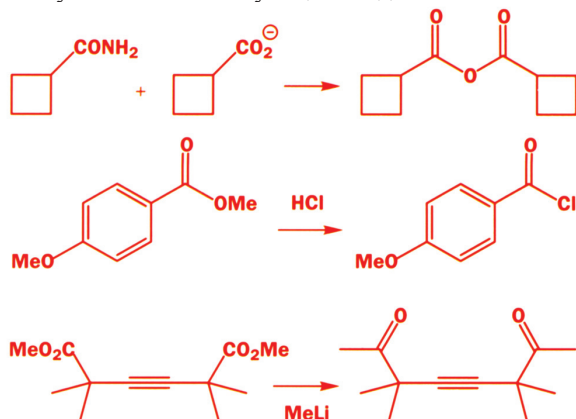
10. Предложите механизмы приведенных ниже реакций, в каждом случае объясняющие селективность (или ее отсутствие!).



11. Эта реакция в кислом растворе протекает в одном направлении, а в щелочном – в другом. Напишите механизмы реакций и объясните, почему тип образующегося продукта зависит от условий реакции.



12. Приведенные ниже реакции нельзя осуществить. Объясните, почему. В каждом случае предложите альтернативный метод, которым можно было бы получить соответствующее соединение.



**Возвращаясь к прочитанному**

- Строение молекул (гл. 4)
- Изображение механизмов реакций (гл. 5)
- Взаимодействие нуклеофилов с карбонильной группой (гл. 6 и гл. 9)
- Сопряженное присоединение (гл. 10)
- Кислотность и  $pK_a$  (гл. 8)

**Обсуждаемые проблемы**

- Факторы, определяющие положение равновесия
- Энтальпия и энтропия
- Факторы, определяющие скорость реакции
- Интермедиаты и переходные состояния
- Как функционируют катализаторы
- Влияние температуры на положение равновесия и скорость реакции
- Почему протекание реакции зависит от растворителя

**Заглядывая вперед**

- Кинетика и механизмы органических реакций (гл. 41)
- Органический синтез в действии (гл. 25)
- Как определяют механизм реакции (гл. 41)

■ «Более нельзя просто смешивать различные вещества; развитие физической химии – это та основа, с которой должны начинать все химики, в том числе и химики-органики». Кристофер Ингольд (1893–1970)

В этой главе будет рассказано, почему для проведения различных органических реакций химики используют столь разные условия. Многие реакции проводятся при кипячении с обратным холодильником, но другие протекают при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  и даже при более низких температурах. Замена одного растворителя на другой может радикально изменить время проведения реакций и даже привести к образованию совершенно иных продуктов. Одни реакции заканчиваются за несколько минут, другие требуют длительного кипячения. В некоторых реакциях соотношение взятых реагентов имеет принципиально важное значение, а в других используется большой избыток одного из реагирующих соединений. Почему условия проведения реакций так сильно различаются? Как мы должны выбирать условия для проведения реакции, чтобы получить нужный продукт? Для того чтобы ответить на эти и многие другие вопросы, мы обсудим здесь основы термодинамики, но поскольку химики-органики обычно не хотят забивать голову алгеброй, вся необходимая нам информация будет представлена с помощью энергетических диаграмм.

**Как много и как быстро?**

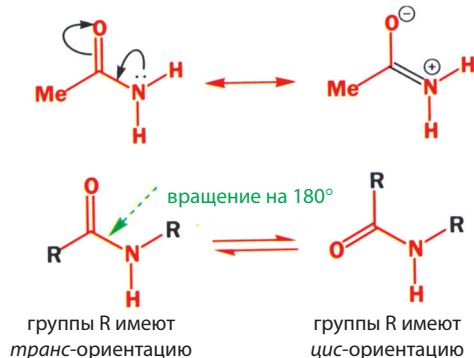
Рассмотрим, в каком направлении (прямом или обратном) будет протекать реакция и будет ли она протекать до конца. Попробуем понять, как быстро протекают реакции и что нужно сделать, чтобы они протекали быстрее или медленнее.

**Стабильность и энергетические уровни**

До сих пор мы использовали термин **стабильность** исключительно на качественном, причем весьма приблизительном, уровне, например, «это вещество более стабильно, чем другое соединение». Такое утверждение означает, что одно соединение имеет более высокую (или более низкую) энергию, чем другое. Это сравнение наиболее интересно, если два вещества

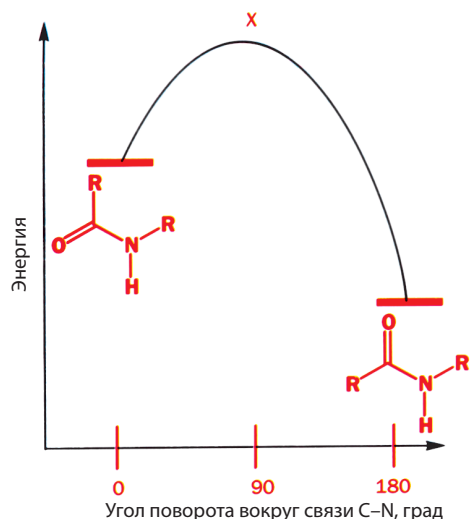
могут превращаться друг в друга. Например, вращение вокруг связи C–N в амиде происходит медленно вследствие сопряжения (гл. 7), в результате которого эта связь становится частично двойной.

Вращение возможно, но оно протекает медленно, и его скорость может быть измерена методом спектроскопии ЯМР. Поэтому мы можем обнаружить, что амид типа RNH–COR существует в двух формах: в одной две группы R имеют *транс*-ориентацию относительно друг друга, а в другой – *цис*.



В зависимости от размера группы R одна форма будет более стабильной, чем другая. Это различие в стабильности двух форм можно представить, используя **энергетический профиль реакции**, который показывает соотношение между двумя молекулами в терминах энергии.

На рис. 13.1 две красные линии показывают энергии молекул, а кривая черная линия – изменение энергии системы в ходе взаимопревращения этих системы в ходе взаимопревращения этих двух форм. При вращении вокруг связи C–N **энергия увеличивается и достигает максимального значения** в точке X, когда поворот на 90° приводит к полному отсутствию сопряжения.

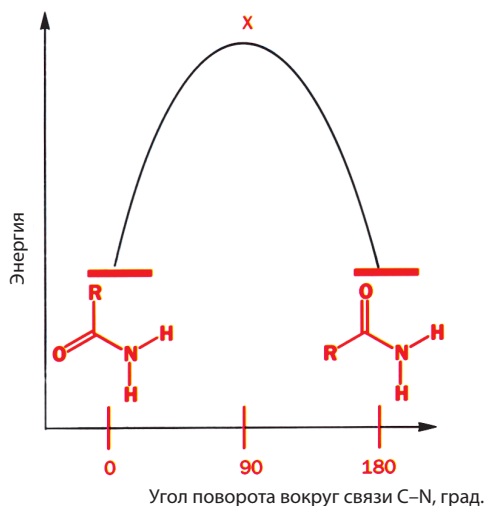


**Рис. 13.1.** Изменение энергии при вращении вокруг связи C–N.



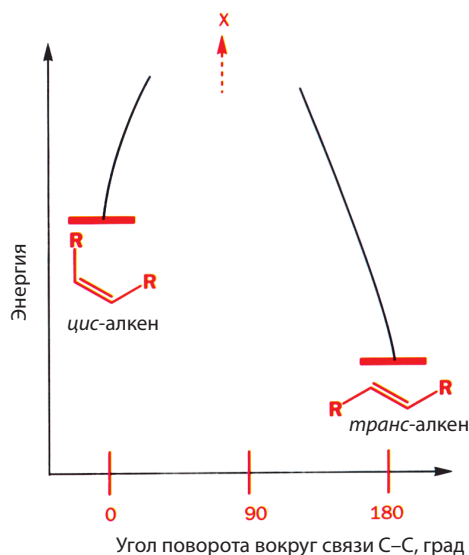
Относительная энергия двух форм, в которых существует данный амид, зависит от природы группы R. На рис. 13.1 показана ситуация, когда *цис*-форма намного менее стабильна, чем *транс*-изомер. Такая ситуация реализуется, если группы R имеют большой размер. Если же заместителем при атоме азота является водород, реализуется предельный случай, когда обе формы имеют равные энергии (рис. 13.2).

В этом случае наблюдается точно такой же процесс вращения вокруг связи C–N, но две взаимопревращающиеся структуры совершенно одинаковы. Если два заместителя у атома азота различны, то константа равновесия между двумя изомерными формами может быть измерена методом спектроскопии ЯМР.



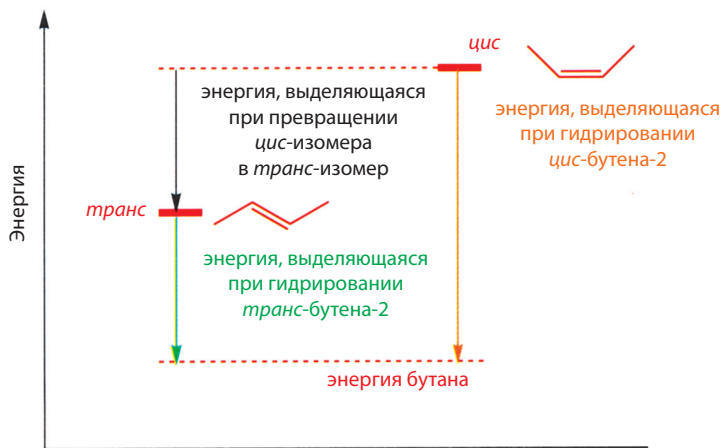
**Рис. 13.2.** Изменение энергии незамещенного амида при вращении вокруг связи C–N.

Когда связь представляет собой настоящую двойную связь (например, в молекуле алкена), поведение молекулы принципиально отличается от поведения амидов. В этом случае две изомерные формы не могут превращаться друг в друга (рис. 13.3).



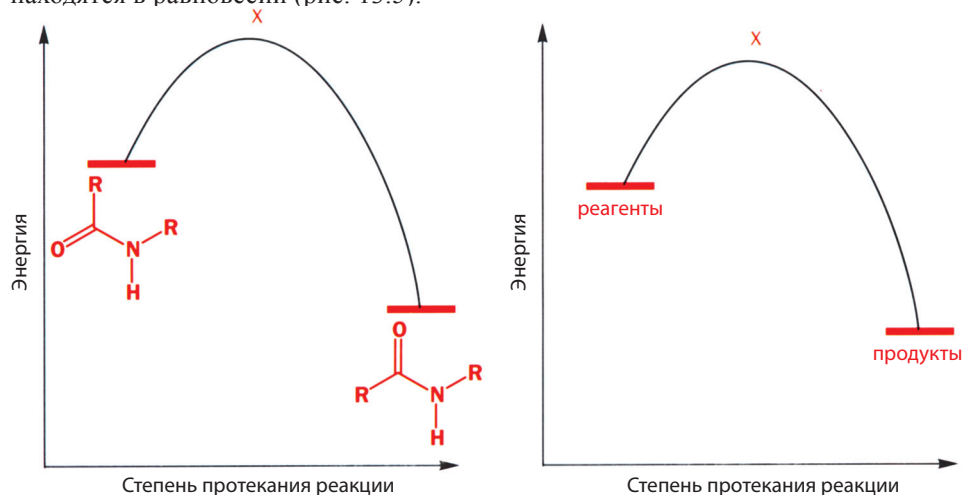
**Рис. 13.3.** Изменение энергии алкена при вращении вокруг связи C=C.

Энергии изомерных 2-бутинов можно сравнить, измеряя теплоты гидрирования каждого изомера, поскольку в результате реакции гидрирования оба изомера дают один и тот же продукт – бутан. Разница в полученных значениях теплоты гидрирования соответствует разнице в энергиях *цис*- и *транс*-изомеров 2-бутена (рис. 13.4).



**Рис. 13.4.** Термохимический цикл для гидрирования изомерных алкенов.

Вращение вокруг связи C–N в амиде представляет собой простой пример равновесной реакции. Если мы заменим надпись «угол поворота вокруг связи C–N» на «степень протекания реакции», то получим энергетический профиль для некоторой типичной реакции, в которой реагенты и продукты находятся в равновесии (рис. 13.5).



**Рис. 13.5.** Энергетические профили равновесных реакций.

## Как константа равновесия изменяется с изменением относительных энергий реагентов и продуктов

Константа равновесия  $K$  связана с разницей в энергиях продуктов и исходных соединений уравнением

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

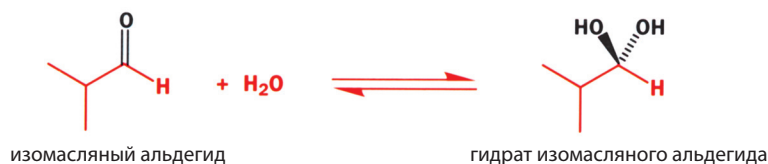


где  $\Delta G^\circ$  (стандартная энергия Гиббса реакции) – это разница в энергиях двух состояний (выраженная в кДж/моль),  $T$  – температура (в кельвинах, но не в градусах Цельсия), а  $R$  – константа, которую называют также **универсальной газовой постоянной**, равная 8.314 Дж/(моль·К).

Согласно этому уравнению, мы можем определить **состав равновесной смеси**, т. е. какое количество каждого компонента находится в смеси после достижения равновесия, если мы знаем разность энергий продуктов и реагентов. Следует отметить, что эта разность представляет собой не разницу в энергиях исходной смеси и смеси продуктов реакции, а изменение в энергии системы, которое наблюдалось бы, если бы 1 моль реагентов полностью превратился в 1 моль продуктов.

### Что такое равновесие: химические примеры

Равновесие между изомасляным альдегидом и его гидратом (1,1-дио́лом) в водном растворе показывает связь между  $\Delta G^\circ$  и  $K_{\text{равн}}$ .



Выражение для константы равновесия может быть записано с учетом  $[\text{H}_2\text{O}]$ ; однако поскольку концентрация воды остается практически постоянной и равной 55,5 моль/л (с. 261), ее часто включают в величину константы равновесия, что приводит к уравнению

$$K_{\text{равн}} = \frac{[\text{1,1-диол}]_{\text{равн}}}{[\text{альдегид}]_{\text{равн}}}$$

Концентрации альдегида и 1,1-диола в водном растворе после достижения равновесия могут быть определены измерением УФ-поглощения водного раствора с известной концентрацией альдегида и сравнением полученных результатов с поглощением в таких растворителях, в которых невозможно образование 1,1-диола, например в циклогексане. С помощью таких экспериментов было найдено, что константа равновесия для этой реакции в водном растворе при 25 °С составляет приблизительно 0,5, т. е. в равновесной смеси концентрация альдегида примерно в два раза больше, чем концентрация 1,1-диола. Зная константу равновесия, можно определить значение  $\Delta G^\circ$ . Оно равно  $-8,314 \cdot 298 \cdot \ln(0,5) = +1,7$  кДж/моль. Иными словами, раствор гидрата изомасляного альдегида в воде на 1,7 кДж/моль выше по энергии, чем водный раствор самого альдегида.

Этот процесс можно сравнить с реакцией присоединения алкиллитиевого реагента к тому же альдегиду (вы встречали эту реакцию в гл. 9).



Разность энергий исходных соединений (альдегида и метиллития) и продуктов реакции столь велика, что равновесие полностью сдвинуто в сторону образования продуктов. Иначе говоря, эта реакция является необратимой.

**Знак  $\Delta G^\circ$  показывает, сдвинуто ли равновесие в сторону продуктов реакции или в сторону исходных соединений**

Рассмотрим равновесие  $A \rightleftharpoons B$ . Константа равновесия  $K_{\text{равн}}$  для этой реакции определяется выражением

$$K_{\text{равн}} = \frac{[B]_{\text{равн}}}{[A]_{\text{равн}}}$$

где  $[A]_{\text{равн}}$  — концентрация вещества А после достижения равновесия.

Если после достижения равновесия в реакционной смеси присутствует больше В, чем А, то  $K_{\text{равн}}$  больше 1. Это значит, что  $\ln K_{\text{равн}}$  будет иметь положительное значение, следовательно, значение  $\Delta G^\circ$  (определяемое как  $-RT \ln K$ ) должно быть отрицательным. Аналогично, если в равновесной смеси находится больше А,  $K_{\text{равн}}$  меньше 1,  $\ln K_{\text{равн}}$  будет отрицательным, а  $\Delta G^\circ$  будет иметь положительное значение. Если в равновесии присутствуют равные количества А и В,  $K_{\text{равн}}$  будет равна 1,  $\ln K_{\text{равн}}$  окажется равным 0, и  $\Delta G^\circ$  будет также равно 0.

■ Знак  $\Delta G^\circ$  показывает, продукты или исходные соединения будут преобладать при достижении данной реакцией равновесия. Однако он ничего не говорит о том, как быстро это состояние равновесия может быть достигнуто. Реакция может проходить в течение сотен лет! Эту проблему мы обсудим позднее.

**• Значение  $\Delta G^\circ$  дает нам сведения о положении равновесия**

- Если значение  $\Delta G^\circ$  реакции *отрицательно*, равновесная смесь будет преимущественно состоять из *продуктов реакции*.
- Если значение  $\Delta G^\circ$  реакции *положительно*, равновесная смесь будет преимущественно состоять из *реагентов*.
- Если значение  $\Delta G^\circ$  для данной реакции равно *нулю*, константа равновесия для этой реакции равна 1.

**Небольшие изменения  $\Delta G^\circ$  приводят к большим изменениям величины  $K_{\text{равн}}$** 

Небольшое различие в свободных энергиях альдегида и его гидратированной формы (1,7 кДж/моль) приводит к значительным различиям в составе равновесной смеси. Это связано с логарифмической зависимостью между  $\Delta G^\circ$  и  $K_{\text{равн}}$ : относительно малые изменения энергии Гиббса оказывают большое влияние на величину  $K_{\text{равн}}$ . В таблице 13.1 показано, как меняется константа равновесия, с изменением величины  $\Delta G^\circ$  в интервале от 0 до 50 кДж/моль. Этот интервал изменения энергии относительно мал (так, энергия типичной связи С–С равна ~350 кДж/моль), но константы равновесия изменяются при этом чрезвычайно сильно.

Для типичной химической реакции фраза «равновесие сдвинуто в сторону образования продуктов реакции» соответствует, например, равновесной смеси, образованной 98 % продуктов реакции и 2 % исходных соединений. Из таблицы вы видите, что для реализации такой ситуации константа равновесия должна быть равна ~50, что соответствует величине  $\Delta G^\circ$  всего 10 кДж/моль. Эта небольшая разница в энергиях субстратов и продуктов реакции оказывается вполне достаточной, ведь выход 98 % обычно является очень хорошим результатом!

Ароматические амины, например анилин, нерастворимы в воде. В главе 9 мы видели, что их можно растворить в воде, понижая рН раствора. При этом мы используем изменение положения равновесия между нейтральным

**Таблица 13.1.** Изменение величины  $K_{\text{равн}}$  в зависимости от величины  $\Delta G^\circ$ 

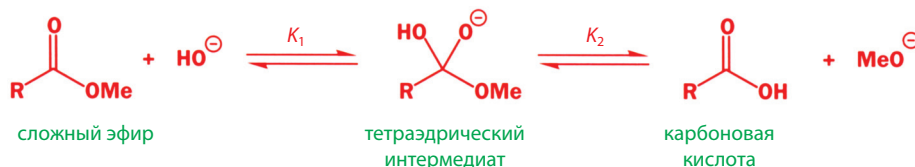
$\Delta G^\circ$ , кДж/моль	$K_{\text{равн}}$	Доля более стабильной формы в равновесной смеси, %
0	1,0	50
1	1,5	60
2	2,2	69
3	3,5	77
4	5,0	83
5	7,5	88
10	57	98
15	430	99,8
20	3 200	99,97
50	580 000 000	99,999998

амином и его аммониевым ионом. Но встает вопрос: насколько pH раствора должен быть ниже, чем  $pK_{\text{aH}}$  анилина, чтобы весь анилин перешел в раствор?

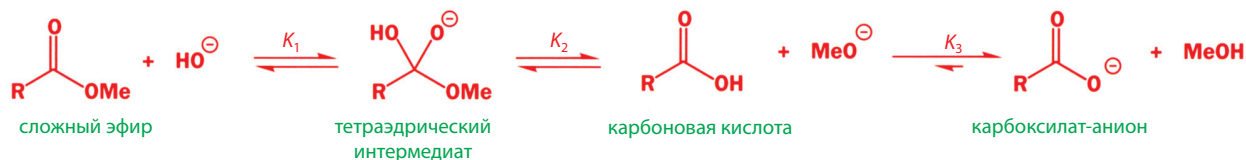
Если pH раствора в результате добавления различных кислот довести до значения, равного  $pK_{\text{aH}}$  анилина, в растворе будет содержаться ровно 50 %  $\text{PhNH}_2$  и 50 %  $\text{PhNH}_3^+$ . Чтобы 98 % анилина перешло в равновесную форму, константа равновесия должна быть равна ~50. Это достигается, когда pH раствора всего на две единицы  $pK_{\text{a}}$  ниже, чем  $pK_{\text{aH}}$  анилина (4,6). Следовательно, растворения анилина можно добиться даже при использовании относительно слабой кислоты, хотя в гл. 8 для этой цели мы использовали  $\text{HCl}$  ( $pK_{\text{a}} = -7$ ).



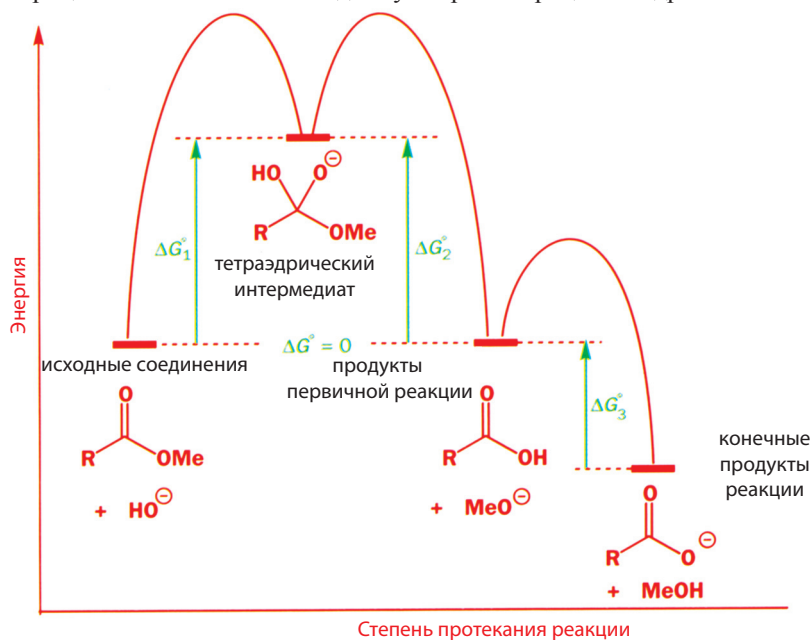
В главе 12 (с. 405) мы рассматривали гидролиз сложных эфиров в щелочном растворе. Разложение тетраэдрического интермедиата может происходить с отщеплением как  $\text{HO}^-$  ( $pK_{\text{aH}} = 15.7$ ), так и  $\text{MeO}^-$  ( $pK_{\text{aH}} = 16.0$ ), поскольку эти две уходящие группы почти равноценны. Иными словами, величины  $K_1$  и  $K_2$  примерно одинаковы, причем оба равновесия сдвинуты в сторону образования карбонильного соединения (карбоновой кислоты или ее сложного эфира).



Если бы суммарный процесс останавливался на этой стадии, реакция приводила бы к смеси карбоновой кислоты и ее эфира с примерно равным их содержанием (~50 : 50). Но поскольку карбоновая кислота депротонируется в щелочном растворе, полное описание процесса требует добавления третьего уравнения.



Хотя величины  $K_1$  и  $K_2$  примерно равны,  $K_3$  имеет очень большое значение ( $\text{p}K_{\text{a}}$  кислоты  $\text{RCO}_2\text{H}$  примерно 5, а  $\text{p}K_{\text{a}}$  метанола 16, т. е. разница между двумя  $K_{\text{a}}$  равна примерно  $10^{11}$ ), и именно это равновесие сдвигает суммарный процесс в сторону образования продуктов реакции. По той же причине (очень высокое значение  $K_3$ ) невозможно осуществить реакцию синтеза сложных эфиров в щелочном растворе. Эти данные можно обобщить, используя энергетическую диаграмму (рис. 13.6), которая показывает, что различия в свободных энергиях частиц, соответствующие  $K_1$  и  $K_2$  ( $\Delta G^\circ_1$  и  $\Delta G^\circ_2$ ), примерно равны, так что  $\Delta G^\circ$  между  $\text{RCO}_2\text{Me} + \text{HO}^-$ , с одной стороны, и  $\text{RCO}_2\text{H} + \text{MeO}^-$ , с другой, равна нулю. Только разница в энергиях частиц, соответствующая  $K_3$ , обеспечивает отрицательное значение  $\Delta G^\circ$  для суммарного процесса гидролиза.



**Рис. 13.6.** Энергетическая диаграмма реакции щелочного гидролиза сложного эфира.

## Как сдвинуть равновесие в сторону продуктов реакции

### Прямое образование сложных эфиров

Образование и гидролиз сложных эфиров обсуждались в гл. 12, где мы определили, что карбоновая кислота и ее сложный эфир находятся в равновесии и что константа равновесия равна приблизительно единице.



Если мы смешаем равные количества карбоновой кислоты, спирта, сложного эфира и воды и добавим немного кислоты, чтобы катализировать

реакцию гидролиза и образования сложного эфира (позднее мы увидим, какой эффект оказывает добавление кислоты на энергетический профиль этой реакции), то в равновесной смеси будут содержаться приблизительно равные количества карбоновой кислоты и соответствующего сложного эфира. Положение равновесия не будет сдвинуто ни в сторону продуктов, ни в сторону исходных материалов. Поэтому встает вопрос: как следует изменить условия реакции, чтобы получить 100 % сложного эфира?

Здесь важно отметить, что для каждого значения температуры константа равновесия является величиной *постоянной*. Это означает, что отношение продуктов реакции к исходным соединениям должно оставаться постоянным, что дает нам возможность сдвигать равновесие или в сторону продуктов реакции, или в сторону реагентов, изменяя концентрации участвующих в реакции веществ. Если мы увеличим концентрации исходных веществ (или даже только одного из них), то, поскольку константа равновесия должна остаться постоянной, образуется большее количество продуктов реакции. Поэтому одним из способов получения сложных эфиров в лабораторных условиях является использование большого избытка спирта, а также непрерывное удаление из системы образующейся воды, например путем азеотропной отгонки. В результате в равновесной смеси будут находиться следовые количества воды, много сложного эфира, много спирта и незначительное количество карбоновой кислоты. Другими словами, таким способом мы превратим кислоту в ее эфир. Для этой реакции мы по-прежнему должны использовать кислотный катализатор, однако кислота должна быть безводной, поскольку мы не хотим, чтобы в системе присутствовало даже незначительное количество воды. Обычно для этой цели используют *n*-толуолсульфокислоту (TsOH), концентрированную серную кислоту (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) или газообразный хлороводород (HCl). Кислотный катализатор не изменяет положения равновесия, однако он ускоряет протекание реакции, в результате чего равновесное состояние достигается гораздо быстрее.

- Для получения сложного эфира

Карбоновую кислоту кипятят с избытком спирта (или спирт с избытком карбоновой кислоты) в присутствии 3–5 % минеральной кислоты (обычно HCl или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), использующейся в качестве катализатора, отгоняя, образующуюся в ходе реакции воду. Например, кипячение с обратным холодильником смеси бутанола и четырехкратного избытка уксусной кислоты в присутствии каталитического количества концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> приводит к образованию бутилацетата с выходом 70 %.



Отгонка воды, образующейся в ходе реакции, также имеет большое практическое значение. Например, диэтиладипат (диэтиловый эфир гександикарбоновой кислоты) можно получить кипячением толуольного раствора адипиновой кислоты с шестикратным избытком этанола и каталитическим количеством концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> с азеотропной отгонкой воды, используя насадку Дина–Старка. Выход 96 % указывает на то, что равновесие в этом случае значительно сдвинуто в сторону продуктов реакции.



В рассмотренных выше случаях положение равновесия сдвигали в сторону образования продуктов реакции за счет использования избытка реагентов и/или удаления одного из продуктов. Константа равновесия при этом остается неизменной. Высокие температуры и кислотные катализаторы использовались в этих примерах для ускорения достижения положения равновесия, для чего в противном случае потребовалось бы несколько дней.

- Для гидролиза сложного эфира

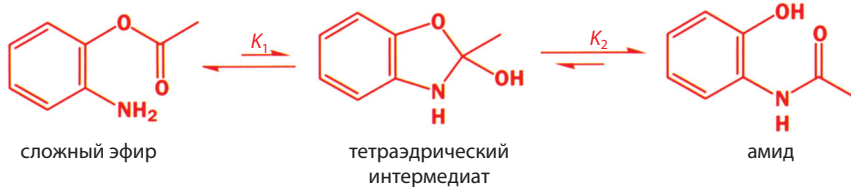
Достаточно просто кипятить сложный эфир с водным раствором кислоты или щелочи.

## Равновесие между сложными эфирами и амидами

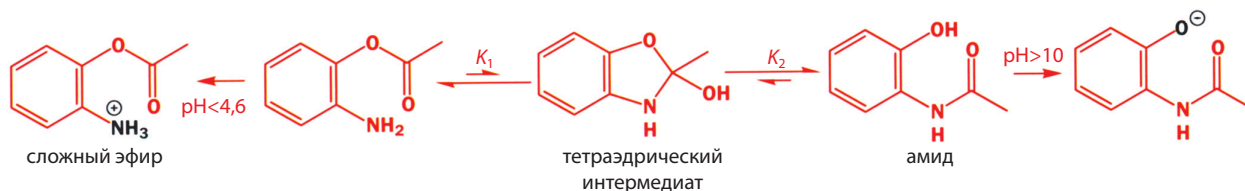
Если вы решали задачу 12 в конце гл. 12, то уже знаете одну реакцию, которая может идти в любом направлении в зависимости от того, в каких условиях – кислых или щелочных – она проводится. Это реакция взаимопревращения сложного эфира и амида. Можно ожидать, что равновесие в такой реакции будет сдвинуто в сторону образования амида вследствие его большей стабильности, что обусловлено более эффективным сопряжением неподеленной пары электронов атома азота.



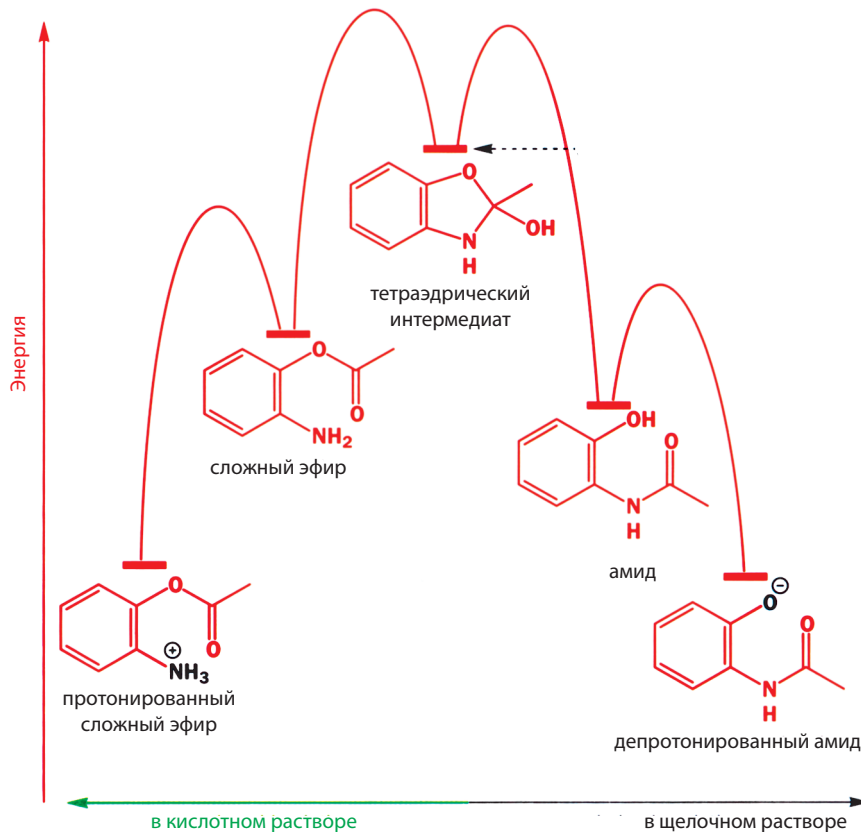
При изучении механизма реакции становится очевидно, что  $\text{ArO}^-$  ( $\text{p}K_{\text{aH}} \approx 10$ ) является лучшей уходящей группой, чем  $\text{ArNH}^-$  ( $\text{p}K_{\text{aH}} \approx 25$ ), поэтому равновесия между этими двумя соединениями и тетраэдрическим интермедиатом должны быть приблизительно следующими:



Каждое из этих равновесий сдвинуто в сторону образования карбонильного соединения по сравнению с тетраэдрическим интермедиатом, но  $K_1 < K_2$ , поэтому суммарное равновесие сдвинуто в сторону образования амида. Однако если рассматривать изменения в величине pH раствора, к этой схеме необходимо добавить еще два равновесия. В кислом растворе будет протонироваться амин, а в щелочном – депротонироваться фенол.



Энергетический профиль суммарного процесса (рис. 13.7) можно рассмотреть при движении системы слева направо или справа налево. Из анализа этой диаграммы очевидно, что в зависимости от pH раствора тетраэдрический интермедиат распадается приводя к образованию либо амида (реакция сдвигается вправо), либо сложного эфира (реакция сдвигается влево).



**Рис. 13.7.** Энергетическая диаграмма реакции взаимопревращения сложного эфира и амида.

Мы выделили последние равновесия как отдельные реакции, поскольку именно они позволяют сдвинуть положение равновесия практически нацело, используя pH выше 10, если мы хотим получить амид, или pH ниже 4, если мы хотим получить сложный эфир. Такая ситуация – явление достаточно редкое, но существует множество примеров, когда подходящий выбор условий проведения реакции позволяет сдвинуть положение равновесия в желаемом направлении.

### Энтропия влияет на константу равновесия

*Положение равновесия* (т. е. константа равновесия, которая указывает на то, в какую сторону сдвинуто положение равновесия данной реакции) определяется различием в энергиях двух возможных состояний. Возвратимся к обсуждавшимся ранее примерам вращения вокруг связи C–N в амидах: для амида  $\text{RCONH}_2$  энергии двух состояний равны, и константа равновесия равна 1. Напротив, для амида  $\text{RCONHR}$  с объемными группами R изомер, в котором группы R расположены в *транс*-положении относительно друг друга, имеет более низкую энергию, чем изомер с *цис*-расположением групп R. Иначе говоря, в равновесной смеси преобладает *транс*-изомер.



Даже когда две взаимопревращающихся молекулы заметно отличаются по энергии, в равновесной смеси будет некоторое количество менее стабильного соединения. Причина этого – энтропийный фактор. Он способствует существованию смеси различных состояний, поскольку существование такой смеси повышает суммарную энтропию системы после достижения равновесия.

### **Энергетические характеристики: $\Delta G^\circ$ , $\Delta H^\circ$ и $\Delta S^\circ$ – свободная энергия, энтальпия и энтропия**

Вернемся к уже обсуждавшемуся важному уравнению:  $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ . Знак и величина свободной энергии (энергии Гиббса)  $\Delta G^\circ$  являются единственными характеристиками, определяющими, в каком направлении сдвинуто положение равновесия. Если  $\Delta G^\circ$  отрицательно, равновесие сдвинуто в сторону продуктов (протекает прямая реакция), а если при этом  $\Delta G^\circ$  имеет большое абсолютное значение, реакция идет до конца. Для завершения реакции достаточно, чтобы величина  $\Delta G^\circ$  была всего примерно  $-10$  кДж/моль. Энергия Гиббса  $\Delta G^\circ$ , энтальпия реакции  $\Delta H^\circ$  и энтропия реакции  $\Delta S^\circ$  связаны между собой уравнением

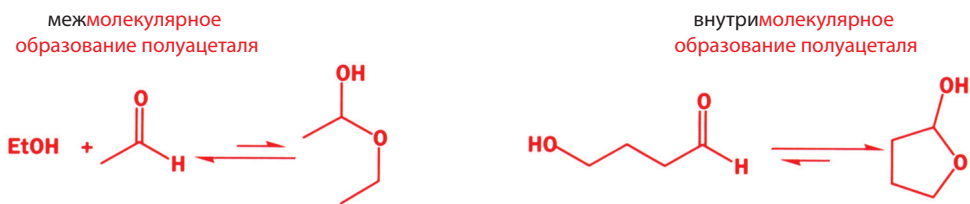
$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

Изменение энтальпии в ходе химической реакции представляет собой выделяющуюся (поглощаемую) в ходе реакции теплоту (при постоянном давлении). Так как для разрыва связей требуется затратить энергию, а при образовании связей энергия выделяется, значение энтальпии реакции показывает, какие связи являются более прочными: связи, образующиеся в молекулах продуктов, или связи, разрывающиеся в молекулах исходных веществ.  $T$  – это температура (в кельвинах), при которой проводится реакция. Энтропия является мерой беспорядка в системе. Так, смесь продуктов и реагентов является менее упорядоченной, чем чистый продукт или чистый реагент.  $\Delta S^\circ$  представляет собой разность в энтропии исходных веществ и продуктов реакции.

Уравнение  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$  показывает, что изменение величины  $\Delta G^\circ$  с изменением температуры определяется в основном изменением энтропии ( $\Delta S^\circ$ ) в ходе реакции. Мы будем использовать эти величины для объяснения температурной зависимости константы равновесия, а также того факта, что одни реакции являются эндотермическими (протекают с поглощением энергии), а другие – экзотермическими (протекают с выделением энергии).

### **Энтальпия и энтропия – пример действия в противоположных направлениях**

Энтропия – основной фактор, определяющий различия в константах равновесия для внутри- и межмолекулярных реакций. В главе 6 мы показали, что образование полуацетала является энергетически невыгодным процессом, поскольку двойная связь  $C=O$  прочнее, чем две одинарные связи  $C-O$ . Это – энтальпийный фактор, который определяется прочностью разрывающихся и образующихся связей. Но энтропия также может играть важную роль: в качестве примера приведем энергетически выгодное внутримолекулярное образование полуацеталей в случае гидроксикальдегидов. Общее число атомов углерода в двух приведенных системах одинаково, прочность связей, участвующих в реакции, та же самая. Однако равновесие сдвинуто в сторону реагентов ( $MeCHO + EtOH$ ) в случае межмолекулярной реакции, но в сторону продуктов (циклический полуацеталь) в случае внутримолекулярной реакции.

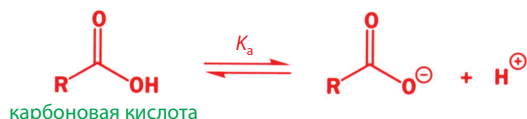


■ Эффекты энтропии для некоторых близко связанных реакций уже обсуждались в гл. 6.

Различие этих процессов обусловлено энтропийным фактором. В первом случае из двух молекул образуется одна, что приводит к увеличению упорядоченности в системе, так как, в общем, чем больше частиц в системе, тем выше ее энтропия (если вы уроните бутылку молока, энтропия резко возрастает). Во втором случае одна молекула образуется из одной молекулы, это не приводит к существенному увеличению или уменьшению энтропии. Обе реакции характеризуются отрицательными значениями  $\Delta S^\circ$ , но изменение энтропии в ходе межмолекулярной реакции больше по абсолютной величине, чем для внутримолекулярного процесса.

### Кислотность хлорзамещенных кислот

В главе 8 мы видели, что увеличение числа электроотрицательных заместителей в молекуле карбоновой кислоты уменьшает величину  $pK_a$  кислоты, т. е. увеличивает ее кислотность. Сила кислоты определяется константой равновесия для следующей простой реакции:



Как и в других случаях, к этому равновесию применимы два важных уравнения:  $-\Delta G^\circ = -RT \ln K$  и  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ . Анализ изменений  $\Delta G^\circ$  при ионизации кислоты показывает, что энтропия играет более важную роль, чем можно было бы ожидать. Рассмотрим в качестве примера серию хлоруксусных кислот:  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{ClCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$  и  $\text{Cl}_3\text{CCOOH}$  со значениями  $pK_a$  4,74; 2,86; 1,28 и 0,52 соответственно. Если бы увеличение кислотности определялось только стабилизацией сопряженного основания  $\text{RCO}_2^-$  электроотрицательными группами (связи C–Cl), это отражалось бы в различиях энтальпии реакции  $\Delta H^\circ$ , т. е. в различиях между стабильностью кислот и сопряженных им оснований. Изменения в энтальпии учитывают разрыв связи O–H при ионизации кислоты, а также разницу в энергиях сольватации кислоты и образованного из нее иона (водородные связи между  $\text{RCO}_2\text{H}$  и водой и между  $\text{RCO}_2^-$  и водой). Однако экспериментальные данные (табл. 13.2) показывают, что различие в константах равновесия определяется скорее энтропийными, а не энтальпийными факторами. Изменения величины  $\Delta H^\circ$  составляют только 6 кДж/моль для всей серии хлоруксусных кислот, в то время как изменения в  $\Delta S^\circ$  составляют примерно 100 Дж/(моль·К), что соответствует изменениям  $T\Delta S^\circ$  порядка 25 кДж/моль.

**Таблица 13.2. Термодинамические параметры замещенных уксусных кислот**

Кислота	$pK_a$	$\Delta H^\circ$ , кДж/моль	$\Delta S^\circ$ , Дж/(моль·К)	$-T\Delta S^\circ$ , кДж/моль	$\Delta G^\circ$ , кДж/моль
$\text{CH}_3\text{COOH}$	4,74	–0,08	–91,6	27,3	27,2
$\text{CH}_2\text{ClCOOH}$	2,86	–4,6	–70,2	20,9	16,3
$\text{CHCl}_2\text{COOH}$	1,28	–0,7	–27	8,0	7,3
$\text{CCl}_3\text{COOH}$	0,52	1,2	–5,8	1,7	2,9

Изменения энтропии реакции зависят от различий в «упорядоченности» реагентов и продуктов. При образовании из одной частицы (недиссоциированная кислота) двух частиц (протон и сопряженное этой кислоте основание) происходит увеличение энтропии, вследствие чего значение  $\Delta G^\circ$  становится более отрицательным, т. е. легче протекает процесс диссоциации. Но структура растворителя также изменяется в ходе реакции. Если частица сильно сольватирована, то с ней связано большое число молекул растворителя. Иными словами, растворитель вокруг нее более упорядочен. Когда слабо сольватированная нейтральная кислота ионизуется с образованием сильно сольватированных ионов, растворитель, окружающий эти ионы, становится более упорядоченным, а суммарная энтропия системы уменьшается.

Как и следовало ожидать, значение  $pK_a$  уменьшается, когда атом водорода в уксусной кислоте замещается более электроотрицательным атомом хлора. Однако изменения энтальпии реакции при этом остаются практически постоянными – уменьшение значений  $\Delta G^\circ$  в основном обусловлено изменением энтропии реакции. С увеличением числа атомов хлора отрицательный заряд образующегося аниона становится все более делокализованным. Но чем менее локализован заряд в анионе, тем меньше ограничения в упорядоченности системы, накладываемые на окружающие анион молекулы воды, т. е. тем меньшим по абсолютной величине становится отрицательное значение  $\Delta S^\circ$ .

### Константы равновесия зависят от температуры

Выше мы уже говорили, что константа равновесия является величиной постоянной при условии, что температура реакции не изменяется. Вид температурной зависимости константы равновесия зависит от того, является данная реакция экзотермической или эндотермической. Если реакция **экзотермическая** (т. е. протекает с выделением теплоты), то с повышением температуры константа равновесия уменьшается. В случае **эндотермической** реакции с повышением температуры константа равновесия увеличивается. Этот результат легко объясним, если переписать обсуждавшиеся выше важные уравнения  $\Delta G^\circ = -RT \ln K$  и  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ$  как  $-RT \ln K = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ$ . Если теперь обе части уравнения поделить на  $-RT$ , мы получим

$$\ln K = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R}$$

Константа равновесия  $K$  состоит из двух слагаемых – энтальпийного и энтропийного, причем именно энтальпийный фактор определяет зависимость  $K$  от температуры. Построив график зависимости  $\ln K$  от  $1/T$ , мы получим прямую линию с наклоном  $-\Delta H^\circ/R$ ; отрезок, отсекаемый ею на оси  $y$ , дает величину  $\Delta S^\circ$ . Поскольку  $T$  (температура, выраженная в кельвинах) всегда положительна, наклон зависимости  $\ln K$  от  $1/T$  определяется знаком  $\Delta H^\circ$ : когда  $\Delta H^\circ > 0$ , с увеличением температуры  $\ln K$  (а следовательно, и  $K$ ) увеличивается. Иными словами, для эндотермической реакции (положительное значение  $\Delta H^\circ$ ) с увеличением  $T$  увеличивается  $K$  ([продукты]/[реагенты]), а это значит, что должно образоваться больше продуктов реакции.

Поскольку такие закономерности в изменении величин  $pK_a$  нередко определяются изменениями энтропии всей системы, последовательность изменения величин  $pK_a$  может изменяться при переходе к растворителям, в которых сольватация имеет меньшее значение, а также при переходе к газовой фазе, где эффекты сольватации отсутствуют вовсе. Например, если значение  $pK_a$  воды обычно равно 15.74, в диметилсульфоксиде оно составляет примерно 29. Это связано с тем, что в ДМСО отсутствует эффективная сольватация гидроксид-иона, что делает основание значительно более сильным.

### • Термодинамика для химика-органика

- Изменение в ходе реакции свободной энергии  $\Delta G^\circ$  пропорционально  $\ln K$  ( $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ ).
- $\Delta G^\circ$  и  $K$  можно разделить на энтальпийный и энтропийный вклады ( $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ$ ).

- Изменение энтальпии  $\Delta H^\circ$  характеризует разницу в стабильности (в энергиях связей) реагентов и продуктов реакции.
- Изменение энтропии  $\Delta S^\circ$  характеризует различия в степени упорядоченности реагентов и продуктов реакции.
- Вид зависимости  $K$  от температуры определяется только энтальпийным слагаемым.

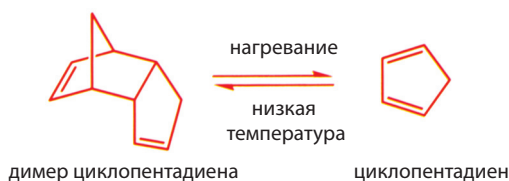
### Принцип Ле Шателье

Вы уже знакомы с правилом, которое помогает предсказать, как система, находящаяся в равновесии, реагирует на изменение внешних условий; это **принцип Ле Шателье**. Согласно этому правилу, любое возмущение системы, находящейся в равновесии, приводит к таким изменениям в системе, которые минимизируют эффект внешнего воздействия. Примером такого возмущения может служить добавление к равновесной смеси дополнительного количества исходного реагента. Что при этом происходит? Образуется дополнительное количество продукта за счет расходования добавленного реагента. Причина в том, что константа равновесия при постоянной температуре действительно является константой, т. е. величиной постоянной. И тут нет необходимости использовать чей-либо «принцип».

Другое возмущение системы – нагревание. Если равновесную реакцию смесь нагреть, изменение положения равновесия зависит от того, является реакция экзотермической или эндотермической. Для экзотермической реакции (т. е. реакции, протекающей с выделением теплоты) принцип Ле Шателье предсказывает образование большего количества исходных веществ при нагревании, поскольку теплота поглощается в *обратной* реакции. Здесь снова «принцип» вовсе не нужен – это изменение наблюдается потому, что для экзотермической реакции константа равновесия уменьшается с повышением температуры. Ле Шателье вывел свой принцип эмпирически. Он не знал о константе равновесия и о зависимости  $-RT \ln K = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ$ , поэтому и объяснял наблюдаемые экспериментальные факты с помощью своего «принципа». Вы знаете причины, и они намного важнее, чем эмпирические правила.

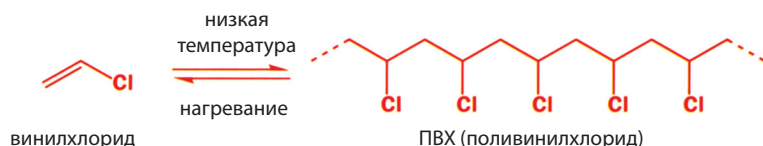
### При нагревании некоторые реакции обращаются

Простые реакции димеризации протекают с образованием димера при низких температурах, но при высоких температурах равновесие сдвигается в сторону мономера. Причина заключается в том, что две молекулы мономера имеют большую энтропию, чем одна молекула димера. В качестве примера рассмотрим реакцию димеризации циклопентадиена. При стоянии циклопентадиен медленно димеризуется, но если нам необходим мономер циклопентадиена, нужно нагреть димер и тут же использовать образовавшийся из него мономер. Если вы поленились и оставили мономер на ночь, чтобы провести реакцию с ним на следующее утро, то утром вы снова обнаружите димер.



■ Обсуждение химизма подобных превращений будет дано в гл. 35 (т. 3), но здесь вам необязательно знать механизм реакции.

Знание этого факта еще важнее при обсуждении реакций полимеризации. Поливинилхлорид – это знакомая всем пластмасса, известная в быту как ПВХ. Он получается в результате полимеризации большого числа мономерных молекул винилхлорида. Конечно, такая реакция сопровождается значительным уменьшением энтропии, поэтому реакции полимеризации не могут проходить при температуре выше определенного предельного значения. При высокой температуре некоторые полимеры самопроизвольно деполимеризуются, что используется для переработки изделий из полимерных материалов.

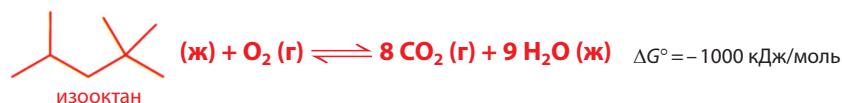


## Реакции проводят при нагревании для их ускорения

Хотя в органической лаборатории очень многие реакции проводятся при нагревании, это чрезвычайно редко бывает связано с изменением положения равновесия. Дело в том, что большинство реакций протекают необратимо, поэтому отношение концентрации продуктов к концентрации реагентов не является равновесным. Основная причина проведения реакции при более высокой температуре – стремление химика ускорить ее протекание.

### Как быстро протекает реакция? Энергия активации

Используя табличные термодинамические данные, можно рассчитать тепловой эффект самых разных реакций, проводимых при различных температурах. Например, для сжигания изеооктана  $\Delta G^\circ$  (при 298 К) равна  $-1000$  кДж/моль.



Мы уже видели (табл. 13.1, с. 426), что даже относительно небольшой тепловой эффект в 50 кДж/моль обеспечивает очень большую величину константы равновесия;  $-1000$  кДж/моль соответствуют константе равновесия  $10^{275}$  (при 298 К). Это число трудно даже вообразить, ведь в нашей Вселенной находится всего лишь примерно  $10^{86}$  атомов. Такое значение  $\Delta G^\circ$  (или соответствующая ему величина константы равновесия) наводит на мысль о том, что изеооктан просто не может существовать в атмосфере кислорода. И если мы все же ежедневно заливаем его в топливные баки наших машин, то что-то тут не так!

Поскольку изеооктан все же существует в кислородсодержащей атмосфере несмотря на то, что положение равновесия должно быть нацело смещено в сторону образования продуктов его окисления, можно сделать вывод, что смесь изеооктана и кислорода не является равновесной. Для достижения равновесия нужно «впрыснуть» в систему некоторое количество энергии. В моторе автомобиля эта энергия появляется в результате разряда искры, после чего и начинается процесс горения. Если энергия не подается извне, бензин может храниться без окисления очень долгое время. Говорят, что смесь бензина и воздуха стабильна

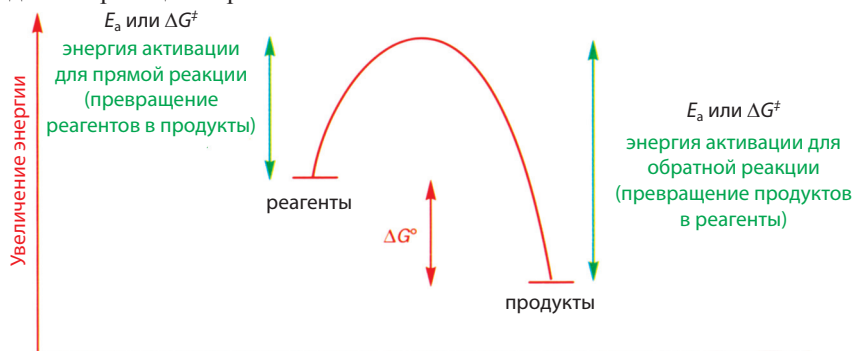
■ Реакции полимеризации будут обсуждаться в гл. 52 (т. 3), но вам необязательно знать детали, чтобы понять обсуждаемые идеи.

▶ Любое вещество при достаточно высокой температуре разлагается вплоть до образующих его атомов. Причина в том, что энтропия смеси большого числа малых частиц больше, чем энтропия меньшего числа больших по размеру частиц.

■ Изооктан (2,2,4-триметилпентан) является основным компонентом бензина. Строго говоря, при использовании приставки «изо» в ее обычном смысле (с. 44-45), название изеооктан соответствует изомеру этого соединения – 2-метилпентану. Но поскольку 2,2,4-триметилпентан является самым важным изомером октана, исторически сложилось так, что именно он получил это тривиальное название.

кинетически, но нестабильна термодинамически по отношению к продуктам реакции  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Если тем же количеством энергии воздействовать на продукты реакции, они не будут превращаться обратно в кислород и бензин.

Энергию, необходимую для преодоления реакционного барьера, называют **энергией активации**. Обычно она обозначается символами  $E_a$  или  $\Delta G^\ddagger$ . На рис. 13.8 показана диаграмма энергетических уровней для реакции, подобной реакции горения изооктана.



► Для обозначения энергии активации используются оба символа –  $E_a$  и  $\Delta G^\ddagger$ . Здесь нас не интересуют те различия, которые существуют между этими величинами.

**Рис. 13.8.** Энергии активации прямой и обратной реакций.

Обратите внимание:

- продукты реакции имеют меньшую энергию, чем исходные реагенты, так как положение равновесия сдвинуто в сторону образования продуктов;
- энергия активации для прямой реакции меньше, чем энергия активации для обратной реакции.

Итак, реакция не протекает до тех пор, пока реагенты не будут иметь энергию, достаточную для преодоления энергетического барьера. Отсюда ясно, что чем меньше барьер, тем легче будет протекать реакция. Связь между величиной энергии активации и тем, как быстро протекает соответствующая реакция, дается еще одним экспоненциальным уравнением:

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

где  $k$  – константа скорости реакции,  $R$  – универсальная газовая постоянная,  $T$  – температура (в кельвинах), а  $A$  – некоторый множитель, который называют предэкспоненциальным фактором. Это уравнение известно как **уравнение Аррениуса**. Наличие знака минус в экспоненте показывает, что чем больше энергия активации  $E_a$ , тем медленнее протекает реакция, а чем выше температура  $T$ , тем она протекает быстрее.

### Примеры энергетических барьеров

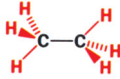
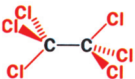
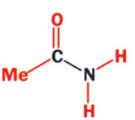
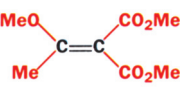
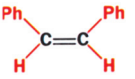
Очень простым химическим процессом является вращение вокруг связи между двумя атомами. В табл. 13.3 приведены некоторые соединения и энергии, необходимые для вращения вокруг связей, выделенных черным цветом. Обратите внимание, как скорость вращения вокруг связи зависит от величины энергетического барьера. Приблизительные значения  $k$  были рассчитаны на основании экспериментально определенных величин энергии активации. **Время полуреакции (период полупревращения)**  $t_{1/2}$  – это время, необходимое для того, чтобы в реакцию вступила половина имеющегося исходного соединения.

Анализ уравнения Аррениуса позволяет понять зависимость константы скорости реакции от температуры. Предэкспоненциальный фактор  $A$  от температуры мало зависит, но экспоненциальный множитель с изменением температуры меняется очень сильно. Знак минус в этом множителе показывает, что чем выше температура процесса, тем выше константа скорости реакции.

■ Сванте Аррениус (1859–1927) был одним из основателей физической химии. Он работал в г. Упсала в Швеции. В 1903 г. он получил Нобелевскую премию за разработку теории диссоциации солей в растворах.



**Таблица 13.3. Кинетические параметры вращения вокруг различных химических связей.**

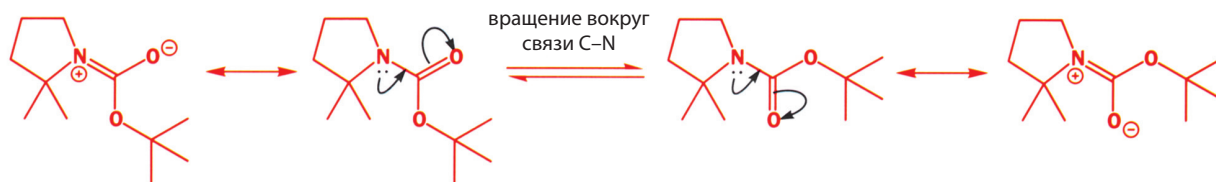
Соединение	$E_{\text{ак}}$ кДж/моль	Приблизительные значения $k$ , 298 К/с <sup>-1</sup>	$t_{1/2}$ , при 298 К
	12	$5 \cdot 10^{10}$	0,02 нс
	45	$8 \cdot 10^4$	10 мкс
	70	3	0,2 с
	108	$7 \cdot 10^{-7}$	11 сут
	180	$2 \cdot 10^{-19}$	$\sim 10^{11}$ лет <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Возраст Земли равен  $4,6 \cdot 10^9$  лет.

■ На стр. 231 в гл. 7 приведены спектры ЯМР <sup>13</sup>С ДМФА при низкой и при высокой температурах.

► Использование Вос-группировки в качестве защитной группы в реакциях аминов обсуждается в гл. 24 (т. 2).

На практике это используется, когда спектры ЯМР дают плохие результаты вследствие медленного вращения вокруг связей в изучаемом соединении. В амидах различных типов, особенно в карбаматах, в результате амидной делокализации при комнатной температуре наблюдается медленное вращение вокруг связи C–N. Для этих амидов барьер вращения больше значения 70 кДж/моль, приведенного в табл. 13.3 для ацетамида. В результате сигналы в спектре сильно уширяются. В показанном ниже соединении две стороны пятичленного цикла различаются в двух вращательных изомерах, каждому из которых соответствуют свои сигналы.

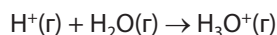


При более высокой температуре процесс вращения ускоряется и регистрируется усредненный спектр.

Внимание! Нагревание не всегда полезно, поскольку оно ускоряет не только основную реакцию, но и различные побочные реакции, которые нам только мешают! Далее мы увидим, как можно обойти эту проблему, но сначала рассмотрим подробнее, какие факторы определяют скорость реакции.

### Скорость реакции

Рассмотрим очень простую реакцию, в которой изолированный протон реагирует в газовой фазе с молекулой воды.



В гл. 8 (с. 257) мы установили, что эта реакция практически необратима, т. е.  $\Delta G^\circ$  для нее – большая отрицательная величина, а следовательно, константа равновесия  $K$  очень велика.

■ В этой реакции из двух частиц образуется одна. Следовательно, стандартная энтропия реакции должна быть отрицательной. Для того чтобы  $\Delta G^\circ$  также имела отрицательное значение, реакция должна протекать с выделением в окружающую среду значительного количества теплоты. Иными словами, реакция должна быть сильно экзотермической, что и имеет место в действительности.



Мы знаем, что эта реакция идет, но что определяет ее скорость? Механизм этого процесса – просто присоединение одного протона к одной молекуле воды, поэтому скорость реакции зависит только от того, как часто сталкиваются две частицы. Число столкновений, в свою очередь, зависит от концентрации двух взаимодействующих частиц. Если имеется много протонов, но мало молекул воды, то в большей части столкновений будут участвовать только протоны. Реакция будет протекать быстрее, если имеется много протонов и много молекул воды.

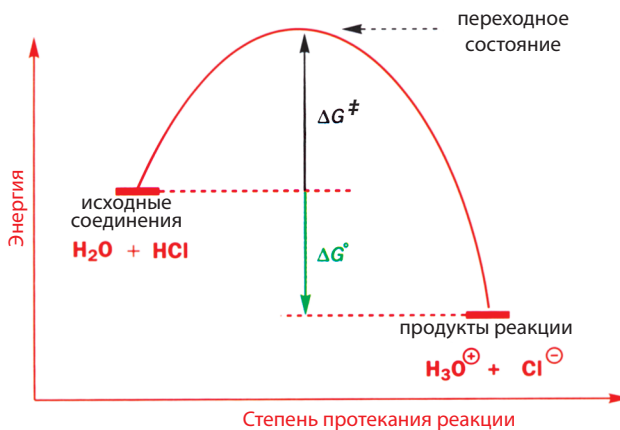
Это можно записать в виде уравнения, в котором скорость реакции прямо пропорциональна концентрации протонов и концентрации молекул воды (квадратные скобки означают «концентрация частицы»).

$$\text{скорость реакции} \propto [\text{H}^+] [\text{H}_2\text{O}]$$

Константу пропорциональности  $k$  называют **константой скорости**.

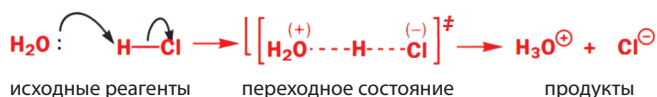
$$\text{скорость реакции} = k [\text{H}^+] [\text{H}_2\text{O}]$$

На практике нас мало интересуют реакции в газовой фазе. Но, к счастью, реакции в растворе в основном подчиняются тем же самым законам. Поэтому реакция между донором протона, например HCl, и молекулой воды в инертном растворителе подчиняется аналогичному уравнению скорости:  $\text{скорость} = k [\text{HCl}] [\text{H}_2\text{O}]$ . Для графического представления этой идеи используется энергетический профиль реакции (рис. 13.9), аналогичный тому, который мы уже применяли ранее при описании равновесий. Но в этом случае основное внимание уделяется не  $\Delta G^\circ$ , а  $\Delta G^\ddagger$ .



**Рис. 13.9.** Энергетический профиль реакции протонирования воды.

В данном случае, как и ранее, продукты имеют более низкую энергию, чем исходные реагенты. Энергетический барьер здесь представлен как  $\Delta G^\ddagger$ , а наивысшая точка на энергетическом профиле обозначена как *переходное состояние* реакции. Это некоторое состояние, промежуточное между исходными реагентами и продуктами реакции, в котором связь О–Н образована примерно наполовину. Это наименее стабильная структура из тех, что возникают в ходе превращения реагентов в продукты.



Обратите внимание на то, что переходное состояние нарисовано в квадратных скобках и помечено значком  $\ddagger$ . Отметим также, что длинные пунктирные линии соответствуют связям, которые еще полностью не образованы или полностью не разорваны, а (+) и (–) представляют собой парциальные заряды, которые в данном случае соответствуют приблизительно половине заряда (сравните: полный положительный и отрицательный заряды в продуктах показаны в кружках).

### • Переходное состояние

Переходное состояние – это структура, которая соответствует максимуму энергии на пути реакции, связывающем реагенты и продукты. Оно не существует как реальная стабильная молекула, а поэтому в нем могут быть частично разорванные или частично образованные связи, а число атомов или групп, соединенных с центральным атомом, может быть большим, чем это разрешается правилами валентности. Его нельзя изолировать, поскольку оно лежит в энергетическом максимуме, и любое изменение его структуры приводит к более стабильной частице. Переходное состояние часто изображают в квадратных скобках и используют значок  $\ddagger$  в качестве верхнего индекса.

Эта частица нестабильна, поскольку как исходные соединения, так и продукты реакции имеют более низкую энергию. Это означает, что такую «половинную» частицу нельзя выделить в чистом виде; если система хотя бы чуть-чуть пройдет вперед или назад вдоль координаты реакции, ее энергия понизится. Это напоминает два мяча, поставленных один на другой, – малейший толчок в любом направлении, и верхний мяч скатится вниз, понижая свою потенциальную энергию.

## Кинетика

Константы скорости различны для разных реакций. Рассмотрим реакцию HCl с молекулой воды, обсуждавшуюся в предыдущем разделе. Даже при использовании тех же самых концентраций реагентов практически идентичная реакция, в которой атом водорода заменен атомом дейтерия, протекает с несколько другой скоростью (гл. 19, т. 2). Чтобы понять причину этого, нужно проанализировать, что происходит с реагентами в ходе реакции. Для осуществления реакции недостаточно, чтобы две частицы просто столкнулись друг с другом. Действительно, в данной реакции протон должен вступить в контакт с атомом *кислорода* молекулы воды, а не с атомами водорода. Иначе говоря, даже в столь простой реакции существуют определенные пространственные требования. Кроме того, для осуществления большинства реакций необходимо преодолеть энергетический барьер. Иными словами, для того чтобы реакция протекала, недостаточно столкновения реагирующих частиц – они должны столкнуться только определенным образом и обладать при этом достаточной энергией.

Сейчас вы увидите, что суммарное уравнение скорости для обсуждаемой нами реакции

$$\text{скорость реакции} = k [\text{HCl}] [\text{H}_2\text{O}]$$

содержит все составляющие, необходимые для определения того, насколько быстро протекает реакция. Наиболее важный фактор – концентрация реагирующих частиц – представлен в этом уравнении непосредственно. Другие факторы, такие как размеры частиц и то, происходит ли столкновение между нужными атомами и под нужным углом, обладают ли они при этом достаточной энергией, определяют значение константы скорости реакции  $k$ . Обратите внимание, что  $k$  не только различаются для разных реакций, но также изменяются с изменением температуры. Поэтому, когда вы говорите «константа скорости реакции равна ...», необходимо указывать температуру, при которой эта величина была измерена. Раздел химии, который посвящен изучению *скоростей* реакций, называют **кинетикой**.

### Активационные барьеры

Подобно тому как энергия активации  $\Delta G^\ddagger$  определяется как разность в энергиях переходного состояния и исходных соединений, энтропию активации  $\Delta S^\ddagger$  и энтальпию активации  $\Delta H^\ddagger$  можно определить как разности энтропий и энтальпий соответственно переходного состояния и исходных реагентов. Эти величины аналогичны энтропии и энтальпии реакции, но представляют собой не разности величин для реагентов и продуктов реакции, а соответствующих величин для реагентов и переходного состояния.

Аналогично, можно определить константу равновесия между реагентами и переходным состоянием

$$K^\ddagger = \frac{[AB]}{[A][B]}$$

Все важные термодинамические уравнения, использовавшиеся для описания равновесий, также могут быть использованы для описания кинетики реакций, т. е. мы можем написать

$$\Delta G^\ddagger = -R \ln K \text{ и } \Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$$

Эти функции можно связать с константой скорости реакции  $k$ , используя подход, известный под названием **теория переходного состояния**. Мы не будем обсуждать здесь его детали, но конечный результат можно записать следующим образом:

$$k = \frac{k_B T}{h} K^\ddagger$$

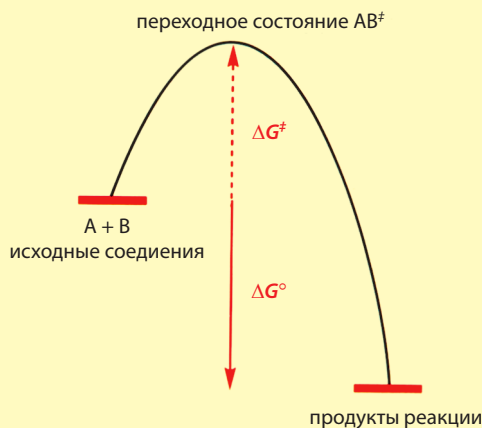
где  $k_B$  и  $h$  – универсальные постоянные, известные под названиями постоянная Больцмана и постоянная Планка соответственно.

Подставляя в это уравнение  $K^\ddagger = e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$  (это переписанное в ином виде уравнение  $\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger$ ), мы получаем уравнение, которое называют **уравнением Эйринга**. Оно связывает константу скорости реакции  $k$  с энергией активации  $\Delta G^\ddagger$ .

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

Последнее уравнение после преобразований и замены обозначения констант на их количественные значения принимает следующий вид:

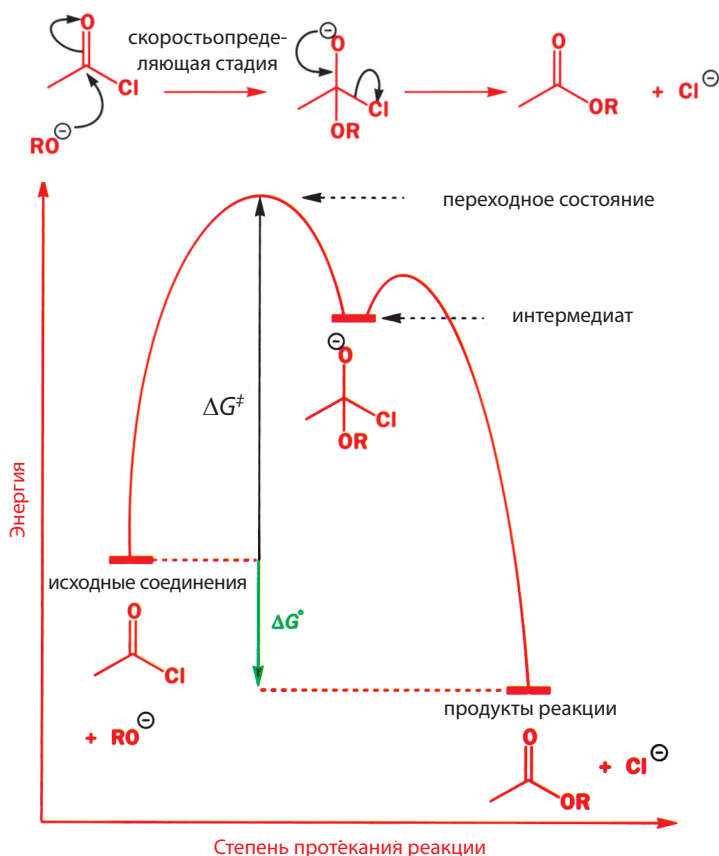
$$\Delta G^\ddagger (\text{в кДж/моль}) = 8,314 T [23,76 + \ln(T/k)]$$



### Изучение кинетики дает информацию о механизме реакции

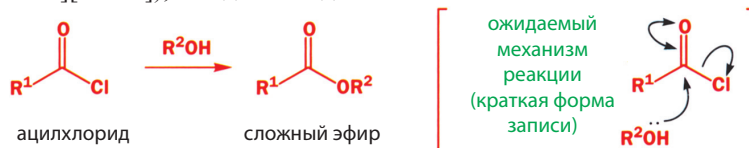
Вернемся к некоторым реакциям, которые мы уже рассматривали в предыдущих главах этой книги. Начнем с реакций нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода. Первый пример – превращение ацилхлоридов в сложные эфиры. Что же происходит при взаимодействии аниона спирта (алкоксида металла  $RO^-$ ) с ацилхлоридом? Кинетика этой реакции – бимолекулярная: скорость =  $k [MeCOCl][RO^-]$ . Следовательно, механизм этой реакции – простой процесс присоединения–элиминирования, протекающий через образование тетраэдрического интермедиата, причем образование этого интермедиата является скоростьюопределяющей (лимитирующей) стадией. Это означает, что энергетический барьер между исходными реагентами

и тетраэдрическим интермедиатом выше, чем барьер для процесса превращения интермедиата в продукты реакции (рис. 13.10)<sup>1)</sup>.



**Рис. 13.10. Энергетический профиль реакции, протекающей по механизму «присоединение – элимирование».**

Мы вернемся к этому важному механизму, после того как кратко обсудим кинетику реакций *первого порядка*. Реакция между ацилхлоридом и нейтральной молекулой спирта с образованием сложного эфира может и не описываться уравнением для бимолекулярной реакции (скорость =  $k [R^1COCl][R^2OH]$ ), ожидаемым для этого механизма.



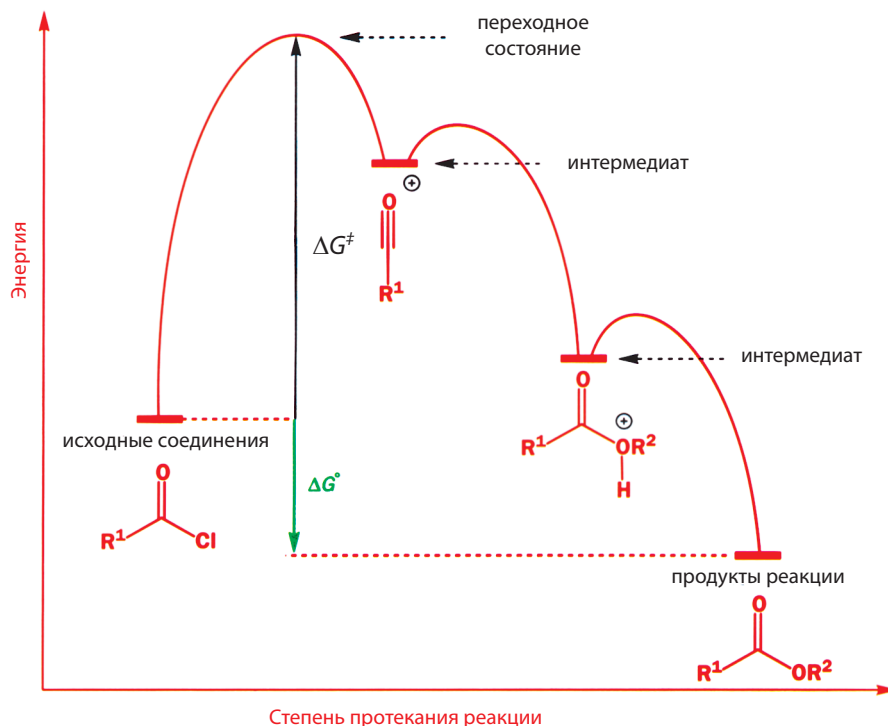
Для некоторых таких реакций было найдено более простое уравнение скорости: скорость =  $k [R^1COCl]$ , в которое концентрация спирта не входит.

<sup>1)</sup> В действительности сделать такой вывод только на основании кинетики второго порядка невозможно. Такое же кинетическое уравнение будет получено для согласованного процесса, протекающего без образования какого-либо интермедиата, а также для поэтапной реакции, в которой скоростьопределяющей стадией является не образование интермедиата, а его распад на продукты реакции. Поэтому определение механизма реакции, включая определение лимитирующей стадии, требует проведения дополнительных экспериментов. – Прим. перев.

Отсюда можно сделать вывод, что для протекания реакции не требуется столкновения молекулы спирта и ацилхлорида. В этих реакциях ацилхлорид самопроизвольно разлагается с образованием реакционноспособного катиона (вы уже встречали понятие о катионах, когда читали о масс-спектрометрии) и отщеплением хорошей уходящей группы  $\text{Cl}^-$ .



Эта реакционная схема включает три стадии, причем последняя стадия представляет собой простое депротонирование. Очевидно, энергетический барьер преодолевается на первой стадии, в которой принимает участие только ацилхлорид. На этой стадии образуется катион, реально существующий интермедиат, который на следующей стадии реагирует со спиртом. Данная стадия протекает быстро и не влияет на скорость реакции. Механизм этой реакции показан на рис. 13.11 как энергетический профиль реакции.



**Рис. 13.11. Энергетический профиль реакции, протекающей по механизму «отщепление–присоединение».**

Обратите внимание на следующие моменты:

- Как и в предыдущих примерах, продукты имеют меньшую энергию, чем исходные субстраты.
- В этой реакции имеются три переходных состояния.
- Скорость реакции определяется только переходным состоянием с наибольшей энергией (в данном случае – первым переходным состоянием).

- Стадию, на которой система преодолевает переходное состояние с наивысшей энергией, называют скоростьюопределяющей (или лимитирующей) стадией.
- Два интермедиата соответствуют локальным минимумам на энергетическом профиле реакции.
- Переходное состояние с наивысшей энергией связано с образованием интермедиата, имеющего более высокую энергию.

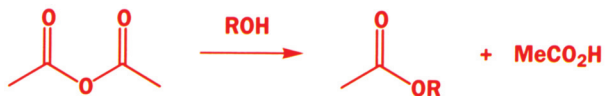
### • Интермедиаты и переходные состояния

Переходное состояние соответствует максимуму энергии на энергетическом профиле реакции – любое малое изменение структуры ведет к образованию более стабильного продукта. Напротив, интермедиат – это молекула или ион, которые представляют собой *локальный* энергетический минимум: для того, чтобы интермедиат превратился в более стабильную структуру, необходимо преодолеть энергетический барьер. Как вы уже видели в гл. 3 и как вы узнаете из гл. 22 (т. 2), наличие энергетического барьера позволяет выделять реакционноспособные интермедиаты (например,  $\text{RCO}^+$ ) и изучать их спектры.

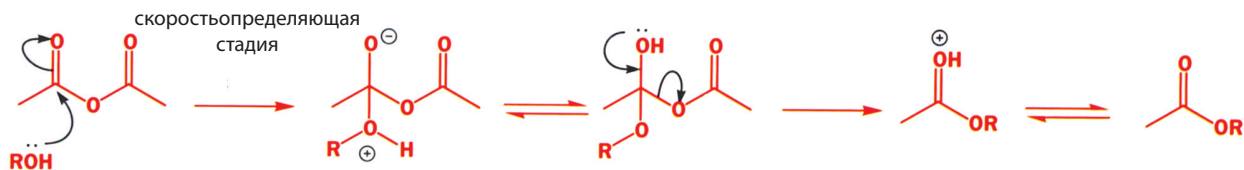
Поскольку в скоростьопределяющей стадии принимает участие только одна молекула, уравнение скорости имеет вид  $\text{скорость} = k [\text{R}^1\text{COCl}]$ , а реакцию называют **реакцией первого порядка**, так как скорость пропорциональна концентрации в первой степени. Реакциями первого порядка являются процессы, в которых скоростьопределяющей стадией выступает мономолекулярное разложение какого-либо соединения.

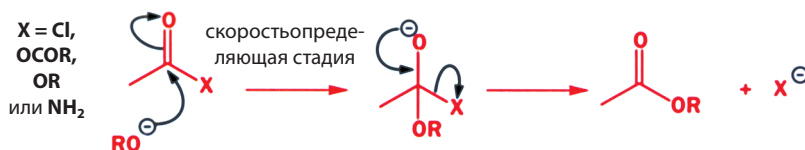
### Реакции второго порядка

Мономолекулярный механизм нехарактерен для реакций карбонильных соединений. Все реакции, обсуждавшиеся в гл. 12, а также реакции присоединения к карбонильной группе, анализировавшиеся в гл. 6, представляют собой процессы, в которых скоростьопределяющей стадией является нуклеофильное присоединение к карбонильной группе. В качестве примера можно рассмотреть образование сложного эфира не из ацилхлорида, а из ангидрида уксусной кислоты.

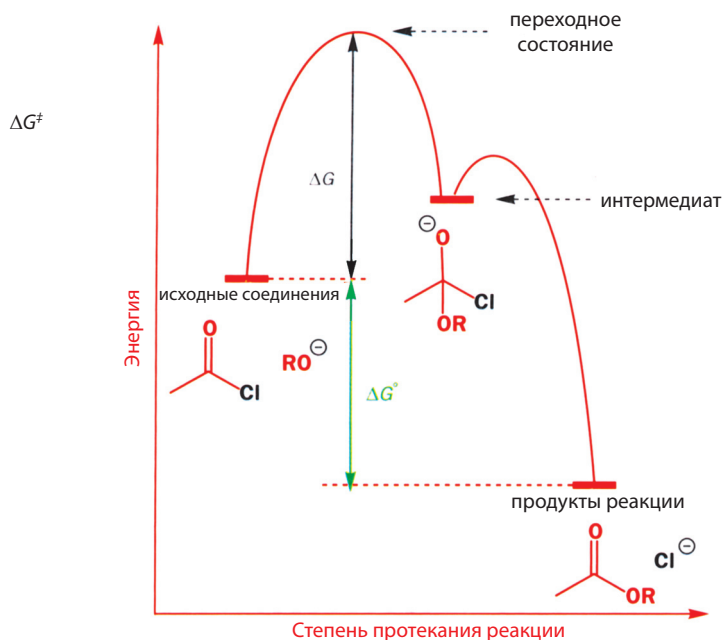


Ацетат-ион ( $\text{MeCO}_2^-$ ) является недостаточно хорошей уходящей группой ( $\text{p}K_{\text{aH}} \approx 5$ ; сравните со значением  $-7$  для  $\text{Cl}^-$ ), чтобы самопроизвольно отщепиться. Поэтому в данном случае действует нормальный механизм *второго порядка*. Это бимолекулярная реакция:  $\text{скорость} = k [(\text{MeCO})_2\text{O}][\text{ROH}]$ , а скоростьопределяющей стадией является образование тетраэдрического интермедиата. Все производные карбоновых кислот (ацилхлориды, ангидриды, сложные эфиры и амиды) реагируют с различными нуклеофилами по такому же бимолекулярному механизму.

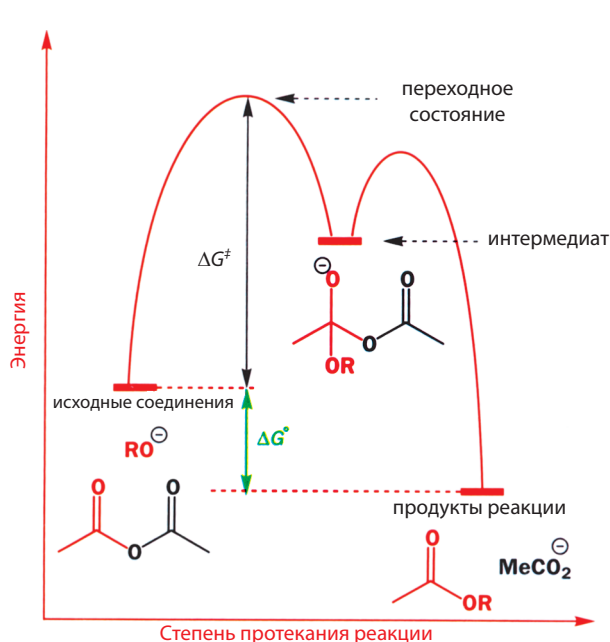




Это простейший и наиболее типичный бимолекулярный механизм с одним интермедиатом. Реакции с ацилхлоридами (рис. 13.12), обсуждавшиеся несколькими страницами ранее, и ангидридами (рис. 13.13) протекают достаточно однозначно и дают высокие выходы продуктов.



**Рис. 13.12.** Энергетический профиль реакции ацилхлорида с алколюатом.



**Рис. 13.13.** Энергетический профиль реакции ангидрида с алколюатом.

В реакциях ангидрида энергетические уровни исходных соединений, переходного состояния и интермедиата ниже, чем в реакциях хлорангидрида. Так какая же реакция протекает быстрее? Мы знаем ответ: в реакциях с нуклеофилами ацилхлориды более реакционноспособны, чем ангидриды. Причина в том, что стабильность исходных соединений определяется взаимодействием между карбонильной группой и напрямую связанным с ней заместителем. Как известно из данных инфракрасной спектроскопии, этот эффект очень значителен.

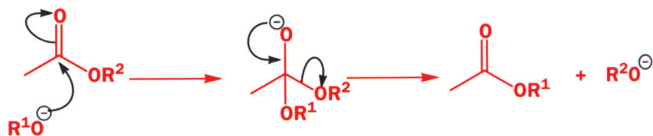
Относительные энергии двух интермедиатов также зависят в основном от стабильности окси-аниона, которая тоже является функцией заместителя (Cl или OAc). Но в этом случае заместители отделены от окси-аниона тетраэдрическим атомом углерода, поэтому эффекты сопряжения в интермедиате отсутствуют. Вследствии этого влияние заместителей на стабильность окси-аниона меньше, чем на стабильность исходных соединений, и энергии двух интермедиатов отличаются незначительно. Влияние заместителей на стабильность переходного состояния по величине промежуточно между их влиянием на стабильность исходных соединений и интермедиата. В результате два переходных состояния отличаются по энергии не столь сильно, как интермедиаты. Поэтому  $\Delta G^\ddagger$  больше для реакций ангидрида, поскольку сам он значительно стабильнее, чем исходный ацилхлорид.



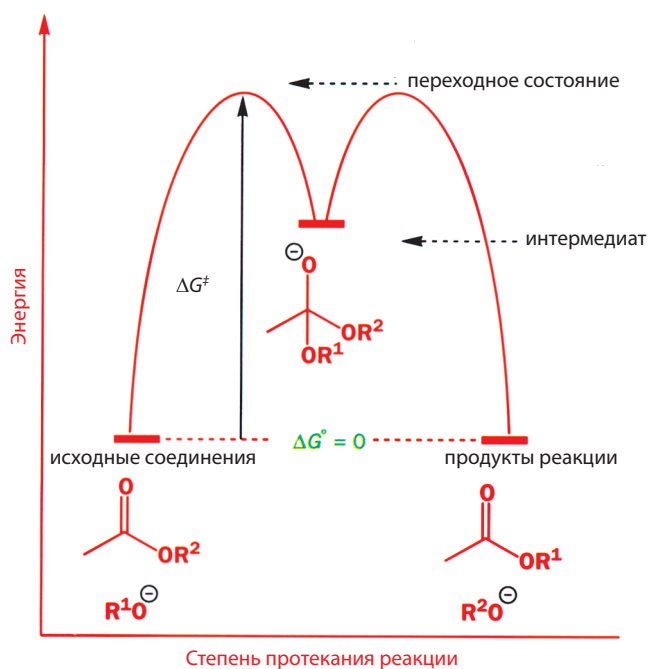
По той же причине экзотермичность реакции ангидрида меньше, чем экзотермичность реакции хлорангидрида.

### Реакция перэтерификации

Теперь рассмотрим реакции сложных эфиров с алкоксид-ионами, энергетическая диаграмма для которых почти симметрична.



И нуклеофил, и уходящая группа являются в данном случае алкоксид-ионами, отличающимися только алкильными радикалами  $R^1$  и  $R^2$ . Когда  $R^1 = R^2$ , энергетический профиль реакции становится совершенно симметричным, но и небольшие различия между  $R^1$  и  $R^2$  лишь незначительно нарушают эту симметрию.

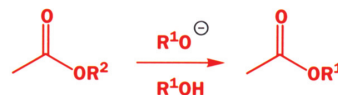


**Рис. 13.14. Энергетический профиль реакции перэтерификации.**

Обратите внимание на следующие моменты:

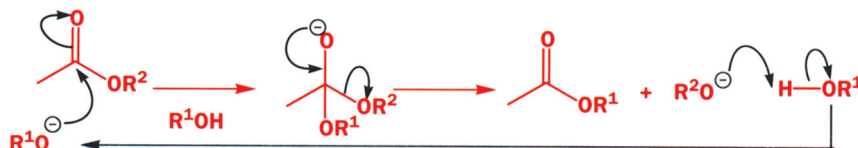
- Переходные состояния для двух стадий реакции имеют равную энергию.
- $\Delta G^\ddagger$  для прямой и обратной реакций одинаковы.
- $\Delta G^\circ$  реакции равна нулю.
- Если  $R^1 = R^2$ , интермедиат имеет равную вероятность превратиться в продукты или в исходные соединения.

Фактически эта реакция – типичный равновесный процесс. Если  $R^1$  и  $R^2$  различаются, то такую реакцию называют реакцией перэтерификации. Чтобы сместить равновесие этой реакции в любом направлении, необходимо использовать большой избыток одного из спиртов. Например, если проводить реакцию сложного эфира с эквивалентом алкоксид-иона, используя в качестве растворителя соответствующий спирт, с хорошим выходом образуется новый сложный эфир.

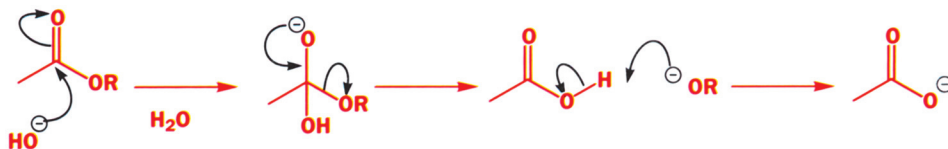


## Катализ в реакциях замещения у карбонильного атома углерода

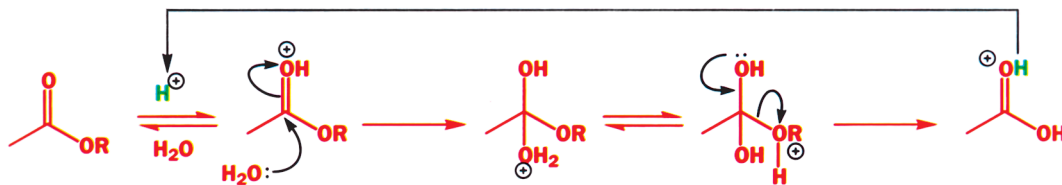
В реакциях переэтерификации можно использовать меньше одного эквивалента алкоксид-иона, поскольку он регенерируется на второй стадии реакции. Его можно применять в каталитических количествах, например 1–2 % от количества сложного эфира. Здесь алкоксид-ион выполняет роль катализатора реакции переэтерификации сложного эфира при обработке другим спиртом. Он ускоряет реакцию, поскольку является более сильным нуклеофилом, чем спирт, и в ходе реакции регенерируется.



Увеличение основности среды ускоряет реакции с участием спиртов в качестве нуклеофилов, поскольку при этом увеличивается концентрация алкоксид-ионов, которые более нуклеофильны, чем спирты. То же самое справедливо и для реакций гидролиза. Гидролиз сложных эфиров быстро протекает как в кислом, так и в щелочном растворе. В щелочном растворе гидроксид-ион является более сильным нуклеофилом, чем вода.



Механизм реакции щелочного гидролиза аналогичен механизму реакции переэтерификации, но гидроксид-ион расходуется на депротонирование образующейся в этой реакции карбоновой кислоты, поэтому требуется не менее одного эквивалента NaOH. В кислом растворе протонирование карбонильного атома кислорода увеличивает электрофильность сложного эфира, что облегчает его атаку слабым нуклеофилом – водой. При этом кислотный катализатор регенерируется в ходе реакции. В обеих реакциях скоростьопределяющей стадией является атака нуклеофила на карбонильный атом углерода.



Итак, чем выше концентрация протонов, тем быстрее протекает реакция гидролиза. Но реакция гидролиза протекает и тем быстрее, чем выше концентрация гидроксид-ионов. Если мы построим график зависимости (логарифма) скорости реакции относительно pH раствора, получим две прямые линии, демонстрирующее увеличение логарифма скорости реакции как при низких, так и при высоких значениях pH, причем в обоих направлениях с наклоном, равным 1 (рис. 13.15). Две линии пересекаются в точке с pH ~7, где концентрация и протонов, и гидроксид-ионов минимальна. Это пример простого кислотного катализа и простого основного катализа.

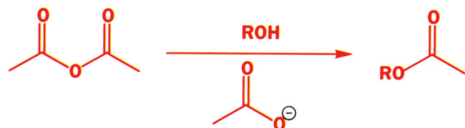


**Рис. 13.15.** Зависимость скорости гидролиза сложного эфира от pH.

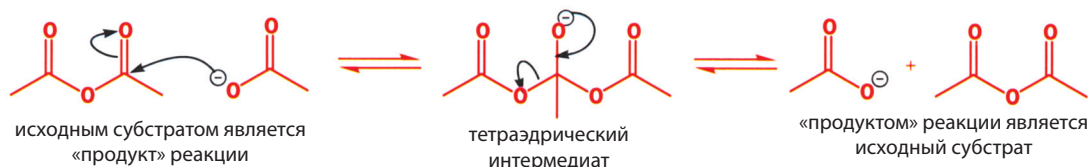
Обе эти реакции – бимолекулярные процессы: уравнение скорости в обоих случаях включает концентрацию катализатора. Мы обозначили константы скорости как  $k_a$  и  $k_b$ , где **a** обозначает кислоту, а **b** – основание, чтобы подчеркнуть, с каким типом реакции мы имеем дело. Скорость гидролиза сложного эфира в кислом растворе ( $pH < 7$ ) =  $k_a [MeCO_2R][H_3O^+]$ . Скорость гидролиза сложного эфира в щелочном растворе ( $pH > 7$ ) =  $k_b [MeCO_2R][HO^-]$ .

### Катализ слабыми основаниями.

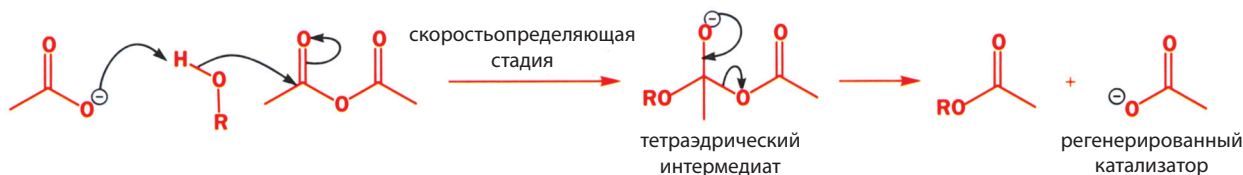
В главе 12 мы часто использовали пиридин в качестве катализатора в реакциях нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода. Его каталитическое действие может проявляться двумя способами. При получении сложных эфиров из ацилхлоридов или ангидридов кислот пиридин может выступать как нуклеофил и одновременно как растворитель. Он более сильный нуклеофил, чем спирт. Эффект нуклеофильного катализа в этих реакциях обсуждался в гл. 12 (с. 392). Однако эти реакции катализируются также основаниями, не проявляющими нуклеофильных свойств. Например, ацетат-ион катализирует образование сложного эфира из спирта и уксусного ангидрида.



Но может быть, это тоже пример нуклеофильного катализа? Ацетат-ион, конечно, может атаковать молекулу уксусного ангидрида, но продуктом этой атаки будет исходный уксусный ангидрид. Поэтому очевидно, что ацетат-ион, не может катализировать образование сложного эфира за счет своих нуклеофильных свойств.

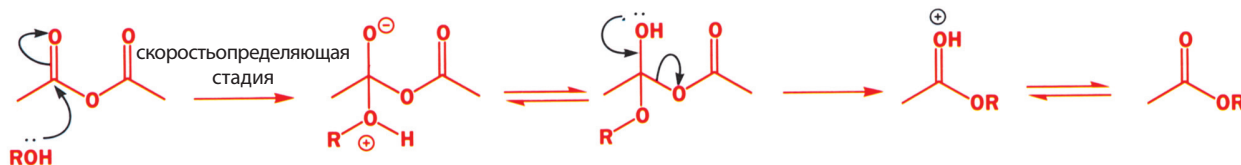


Может ли ацетат-ион действовать как основание? Имея величину  $pK_{aH} \approx 5$ , он определенно не может депротонировать молекулу спирта ( $pK_{aH} \approx 15$ ) до начала реакции. Однако он может отщепить протон от молекулы спирта в ходе реакции.



► Константы скорости могут иметь другие индексы, это дело вкуса. Общепринятыми являются два обозначения констант скорости: для мономолекулярных реакций используют обозначение  $k_1$ , а для бимолекулярных –  $k_2$ .

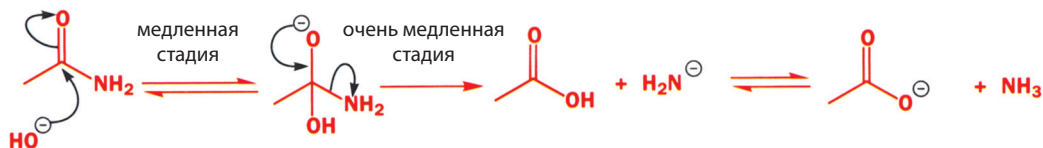
Такой тип катализа с участием любых, а не только сильных оснований, называют **общим основным катализом**. Он будет более подробно обсуждаться в гл. 41 и 50 (т. 3). Подобный катализатор ускоряет реакцию не очень сильно, но понижает энергию переходного состояния, ведущего к образованию тетраэдрического интермедиата, так как в его присутствии интермедиат образуется как нейтральное соединение, а не как цвиттер-ионная частица. Ниже для сравнения приведен механизм этой реакции в отсутствие катализатора



Недостаток общего основного катализа состоит в том, что первая стадия, определяющая скорость, становится тримолекулярной. Однако вероятность, что одновременно столкнутся три молекулы, очень мала, и в следующем разделе мы покажем, что такое объяснение неприменимо для гидролиза амидов. Однако в данном случае реагент  $\text{ROH}$  одновременно является растворителем, который присутствует при любом столкновении двух других частиц, поэтому здесь тримолекулярная реакция вполне возможна.

## Реакции гидролиза амидов могут быть тримолекулярными

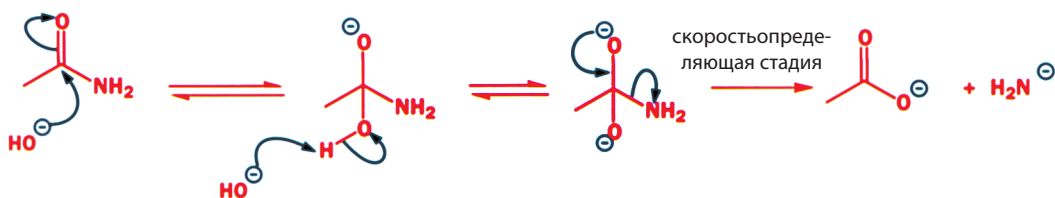
Амиды находятся в самом конце шкалы реакционной способности карбонильных соединений (с. 411). Нуклеофильная атака на карбонильную группу амида протекает с трудом вследствие эффективной делокализации неподеленной пары электронов атома азота на карбонильную группу. Кроме того,  $\text{NH}_2^-$  ( $\text{p}K_{\text{aH}} \approx 35$ ) – очень плохая уходящая группа.



■ Эта реакция обсуждалась в гл. 12.

► Конечно, образующийся очень основной анион  $\text{NH}_2^-$  ( $\text{p}K_{\text{aH}} \approx 35$ ) мгновенно реагирует с водой ( $\text{p}K_{\text{aH}} \approx 15$ ), отщепляя от нее протон с образованием  $\text{NH}_3$  и  $\text{HO}^-$ .

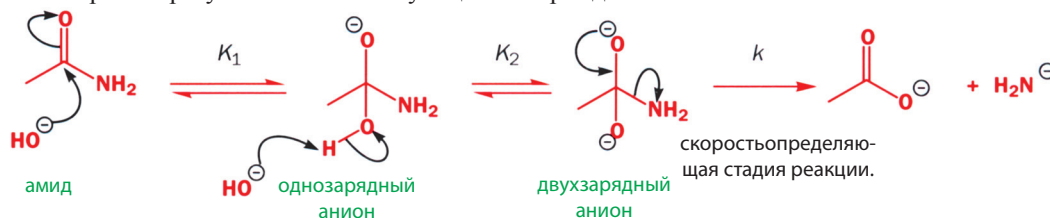
На основании анализа реакции гидролиза сложного эфира, в которой два переходных состояния для образования и разложения тетраэдрического интермедиата имеют практически одинаковую энергию, можно предположить, что в реакции гидролиза амидов скоростьопределяющей является вторая стадия. Это означает, что реакцию можно катализировать действием основания. Если второй гидроксид-ион отщепит протон от тетраэдрического интермедиата, то отщепление  $\text{NH}_2^-$  будет протекать намного легче, а продуктом реакции будет стабильный карбоксилат-ион.



Обратите внимание, что в первой реакции расходуется эквивалент гидроксид-иона, поскольку продуктом реакции является карбоксилат-анион. Во второй реакции сначала на второй стадии расходуется эквивалент гидроксид-иона, после чего требуется лишь каталитическое количество дополнительного основания, поскольку  $\text{NH}_2^-$  реагирует с водой с образованием  $\text{NH}_3$ , и гидроксид-ион регенерируется. Скорость гидролиза амидов описывается уравнением третьего порядка. Для того чтобы подчеркнуть это, обозначим константу скорости как  $k_3$ .

$$\text{скорость} = k_3 [\text{MeCONH}_2][\text{HO}^-]^2$$

Как же возникла тримолекулярная кинетика? Конечно, чрезвычайно маловероятно, что три частицы столкнутся одновременно, особенно учитывая то, что две из них представляют собой одинаково заряженные ионы, которые должны отталкиваться друг от друга. На самом деле скоростьопределяющая стадия этой реакции – спонтанное разложение двухзарядного аниона, и эта стадия является мономолекулярной. Но это означает, что в уравнении скорости должна находиться концентрация данного аниона, которая в свою очередь зависит от реакций, протекающих перед скоростьюопределяющей стадией. В реакциях, где скорость определяется одной из поздних стадий, предыдущие стадии являются равновесными, и суммарное уравнение скорости должно включать константы равновесия каждой предыдущей стадии, на которых образуются соответствующие интермедиаты.



Измеряемой скоростью реакции является скорость самой медленной (скоростьопределяющей) стадии.

$$\text{скорость} = k [\text{дианион}]$$

Концентрация двухзарядного аниона (дианиона) нам неизвестна, но мы знаем, что он находится в равновесии с однозарядным анионом (моноанионом), поэтому

$$K_2 = \frac{[\text{дианион}]}{[\text{моноанион}][\text{HO}^-]}$$

$$\text{Следовательно, } [\text{дианион}] = K_2 [\text{моноанион}][\text{HO}^-].$$

Аналогично, мы не знаем концентрацию моноаниона, которую нужно подставить в уравнение скорости, но мы можем обойти эту проблему, используя константу равновесия для первой стадии:

$$K_1 = \frac{[\text{моноанион}]}{[\text{амид}][\text{HO}^-]}$$

$$\text{Следовательно, } [\text{моноанион}] = K_1 [\text{амид}][\text{HO}^-].$$

Подставляя эти значения в простое уравнение скорости, получим, что выражение  $\text{скорость} = k [\text{дианион}]$  превращается в

$$\text{скорость} = kK_1K_2 [\text{амид}][\text{HO}^-]^2$$

Таким образом, найденная в эксперименте тримолекулярная кинетика реакции возникает в результате того, что скорость реакции зависит от двух констант равновесия, которые связывают интермедиат, распадающийся на

скоростьюопределяющей мономолекулярной стадии, с исходным амидом, причем каждая из них включает гидроксид-ион. Поэтому «тримолекулярная константа скорости»  $k_3$  на самом деле является произведением мономолекулярной константы скорости и двух констант равновесия:  $k_3 = k K_1 K_2$ .

Итак, мы познакомились с несколькими примерами мономолекулярных и бимолекулярных реакций, а также выяснили, что тримолекулярная кинетика реакции может описывать последовательность моно- и бимолекулярных реакций.

Если уравнение скорости, соответствующее предложенному механизму, согласуется с экспериментальными данными, это вовсе не означает, что данный механизм является *правильным*. Это значит только, что механизм согласуется с имеющимися экспериментальными данными, но может существовать и другой механизм, который с ними согласуется. Поэтому экспериментатор должен придумать и провести такие эксперименты, которые позволили бы отбросить все другие варианты.

Механизмы реакций приведены в этой книге повсюду. Со временем вы научитесь предсказывать возможный механизм для реакции того или иного типа. Но это стало возможным лишь потому, что ранее экспериментаторы уже выяснили механизмы большинства реакций, изучая их кинетику и исследуя их другими методами (см. гл. 41 (т. 3), где более подробно обсуждается вопрос, как определяют механизмы органических реакций). В главе 17 вы познакомитесь с двумя другими механизмами (первого и второго порядка), которые во многом схожи с обсуждавшимися выше.

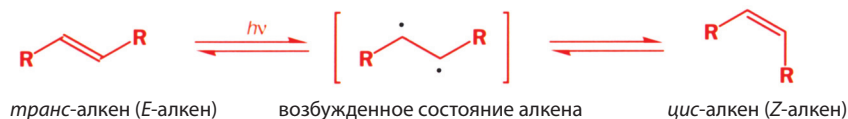
### **цис–транс-Изомеризация алкенов**

Тот факт, что реакция является энергетически выгодной (т. е.  $\Delta G^\circ$  имеет отрицательное значение), не означает, что реакция будет протекать с более или менее высокой скоростью. Скорость определяется энергетическим барьером реакции, который должны преодолеть реагирующие частицы. Рассмотрим в качестве примера уже обсуждавшуюся ранее *цис–транс*-изомеризацию бутена. Два изомера различаются по энергии только на 2 кДж/моль, но энергетический барьер намного больше: он равен 260 кДж/моль. Разница в энергиях изомеров определяет положение равновесия (2 кДж/моль соответствуют константе равновесия  $\sim 2,2$ , т. е. отношению *цис* : *транс*  $\approx 30:70$ , см. табл. 13.1, с. 426). А скорость протекания реакции определяется энергетическим барьером. Если энергия активации составляет 260 кДж/моль, то при комнатной температуре реакция вообще не может протекать. Вычисления предсказывают, что время полупревращения для такой реакции, проводимой при комнатной температуре, составляет приблизительно  $10^{25}$  лет (больше времени существования нашей Вселенной). Однако при 500 °С время полупревращения является вполне разумным и составляет 4 ч. Это неудивительно, ведь зависимость между температурой и скоростью реакции является экспоненциальной! К сожалению, большинство алкенов при столь значительном нагревании вступают в различные побочные реакции.

В связи с этим для осуществления взаимопревращений между *цис*- и *транс*-изомерными алкенами используется другая стратегия. Один из методов заключается в облучении молекулы. При использовании УФ-излучения с подходящей длиной волны вещество поглощает его, что приводит к возбуждению молекулы и переходу одного из  $\pi$ -электронов связи C=C на разрыхляющую  $\pi^*$ -орбиталь. В возбужденном состоянии



$\pi$ -связь уже отсутствует, и вращение вокруг связи C–C становится возможным.

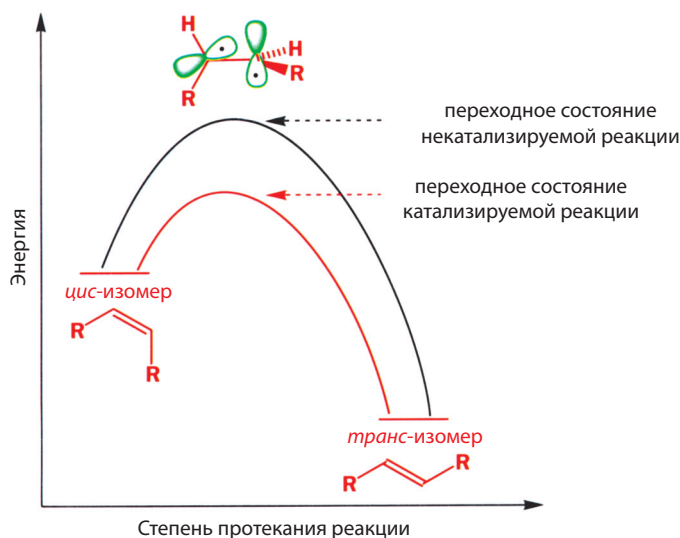


Если в реакции используется облучение светом, это обычно обозначают символом кванта  $h\nu$ . А возбужденное состояние молекулы мы можем представить диаграммой с одним электроном на  $\pi$ -орбитали, а вторым – на  $\pi^*$ -орбитали.

Изомеризацию алкена можно осуществить и другим способом, используя для этой цели катализатор. Основание не может выступать в данном случае в качестве катализатора, поскольку алкен не содержит кислотных протонов. Однако кислотный катализ, когда при протонировании алкена образуется карбокатион, оказывается довольно эффективным (см. гл. 19, т. 2).

### Как провести каталитическую изомеризацию алкена

Скорость, с которой протекает реакция, зависит от энергии активации. На качественном уровне можно сказать, что чем меньше энергия активации, тем выше скорость реакции. Понизить энергию активации можно двумя основными способами: либо повышая энергию исходных соединений, либо понижая энергию переходного состояния. В реакции *цис–транс*-изомеризации переходное состояние имеет структуру, в которой поворот вокруг связи C=C произошел примерно наполовину. В ней  $p$ -орбиталь одного атома углерода исходной связи C=C расположена под углом  $90^\circ$  к  $p$ -орбитали другого атома. Это самая нестабильная структура на всем пути реакции от исходного соединения к продукту (рис. 13. 16).



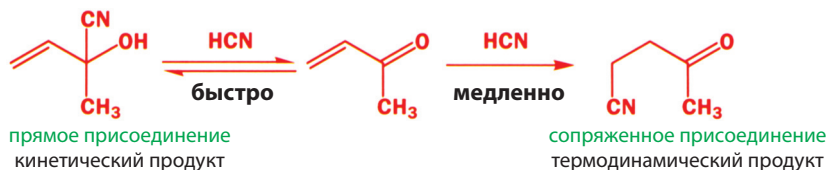
**Рис. 13. 16.** Энергетический профиль реакции изомеризации алкенов.

Понижение энергии переходного состояния означает, что оно стабилизируется в результате тех или иных взаимодействий. Например, если в переходном состоянии происходит разделение зарядов, то более полярные растворители будут сольватировать его более эффективно, что должно привести к понижению энергии переходного состояния. Действие катализатора обычно заключается в стабилизации переходного состояния или образующегося в ходе реакции интермедиата. Мы вновь вернемся к этому вопросу при обсуждении термодинамических и кинетических продуктов реакции.

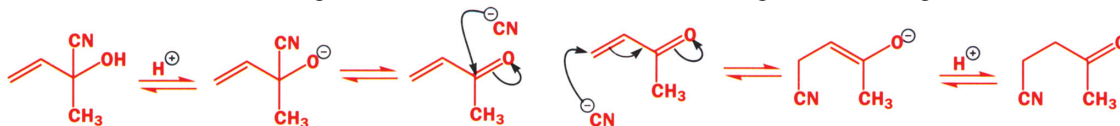


## Кинетические и термодинамические продукты реакции

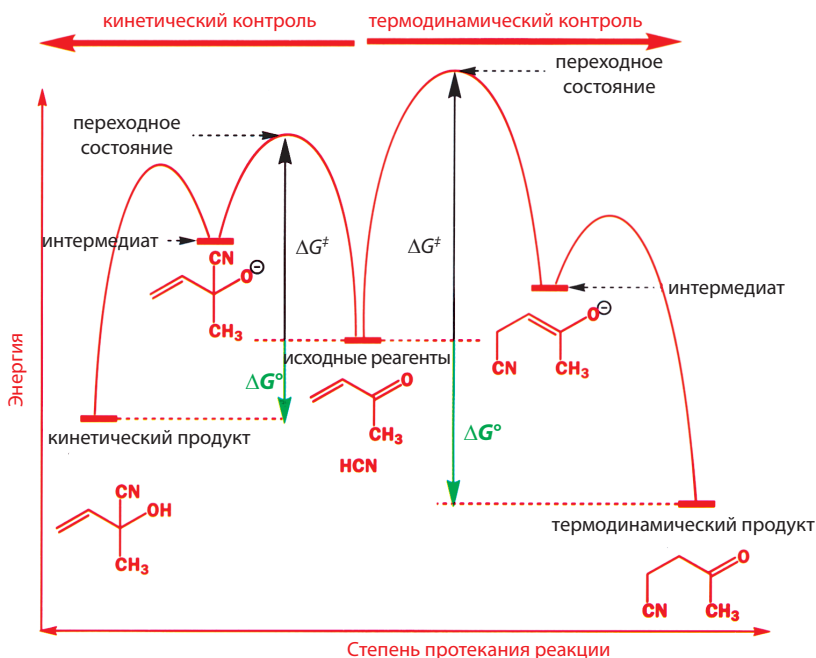
В главе 10 мы обсуждали проблему конкуренции между сопряженным присоединением и прямой атакой карбонильной группы в реакциях ненасыщенных карбонильных соединений. Классическим примером может служить присоединение HCN к бут-3-ен-2-ону, в результате которого возможно образование двух продуктов.



В представленном слева процессе «прямого» присоединения цианид-ион атакует напрямую карбонильный атом углерода, а в представленной справа реакции сопряженного присоединения он атакует менее электрофильный  $\beta$ -атом углерода двойной связи  $C=C$ . Вторая реакция протекает медленнее, но приводит к образованию более стабильного продукта. В обеих реакциях интермедиатами являются алкоксид-ионы различного строения.



Изменение энергии в этих двух реакциях можно представить на одной диаграмме, хотя она и имеет достаточно сложный вид (рис. 13. 17). Исходные реагенты помещены в центре диаграммы, как и на приведенном ранее рисунке с описанием механизмов двух реакций, а степень протекания реакции увеличивается как вправо (для реакции, контролируемой термодинамически), так и влево (для реакции, контролируемой кинетически) от этой центральной точки.



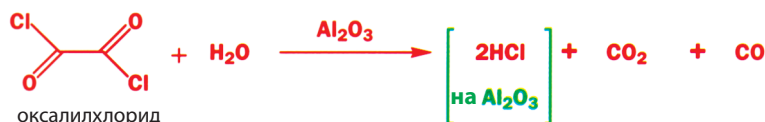
**Рис. 13.17.** Энергетические профили реакции присоединения в условиях кинетического и термодинамического контроля.

Обратите внимание на следующие моменты:

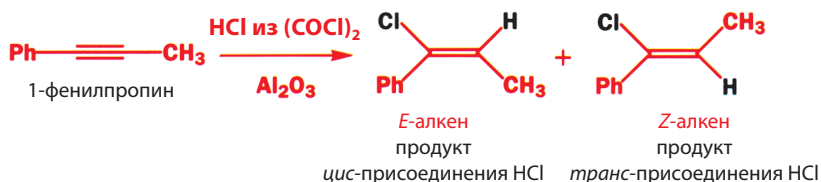
- Термодинамический продукт имеет более низкую энергию, чем кинетический продукт.
- Из двух переходных состояний в последовательности реакций, ведущей к термодинамическому продукту, более высоко лежащее по энергии имеет большую энергию, чем любое из переходных состояний в последовательности реакций, ведущей к кинетическому продукту.
- Первоначально реакция протекает «влево».
- Если энергия системы достаточна, для того чтобы кинетический продукт распадался обратно на исходные реагенты, то ее хватит и для того, чтобы образовалось некоторое количество термодинамического продукта.
- Энергия, необходимая для распада термодинамического продукта обратно на исходные вещества, очень велика.
- Кинетический продукт образуется обратимо, а термодинамический продукт – необратимо.
- При низких температурах предпочтительно протекает прямое присоединение. Напротив, сопряженное присоединение становится преобладающим при высоких температурах

### Кинетический и термодинамический контроль в реакциях изомеризации алкенов

В качестве катализатора реакции изомеризации алкенов используют HCl, адсорбированный на поверхности оксида алюминия ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Изомеризация осуществляется в ходе реакции присоединения HCl к алкину, в которой алкен образуется в качестве продукта. В этой реакции сначала смешивают сухой оксид алюминия с оксалилхлоридом. Ацилхлорид реагирует с молекулами воды, оставшимися на поверхности  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (полное удаление воды из оксида алюминия невозможно), генерируя HCl, который адсорбируется на поверхности  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .



При добавлении обработанного таким образом оксида алюминия, содержащего связанный HCl, к раствору алкина (1-фенилпропина) протекает реакция присоединения и образуются два геометрических изомера алкена: один в результате *цис*-присоединения HCl к тройной связи, а другой – в результате *транс*-присоединения. Обозначим эти алкены как *E*-алкен и *Z*-алкен.



Через 2 ч основным продуктом реакции является *Z*-алкен. Однако на ранних стадиях реакции картина совсем другая. На рис. 13. 18. показано изменение со временем содержания в реакционной смеси исходного алкина и двух продуктов реакции.

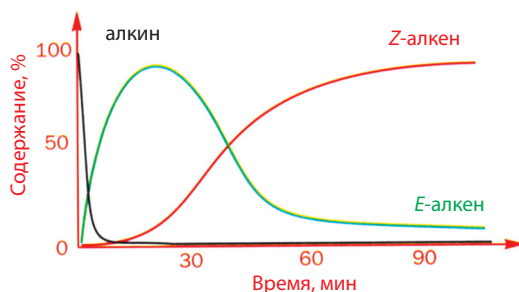


Рис. 13. 18. Зависимости содержания продуктов реакции от времени.

Обратите внимание на следующие моменты:

- Когда концентрация алкина уменьшается почти до нуля (10 мин), единственным образующимся продуктом является *E*-алкен.
- С увеличением времени реакции доля *E*-алкена уменьшается, а доля *Z*-алкена увеличивается.
- Через некоторое время соотношение *E*- и *Z*-алкенов более не изменяется.

Так как в равновесной смеси преобладает *Z*-алкен, он должен быть более стабильным, чем *E*-изомер. Поскольку мы знаем отношение продуктов в равновесной смеси, мы можем рассчитать разность энергий двух изомеров

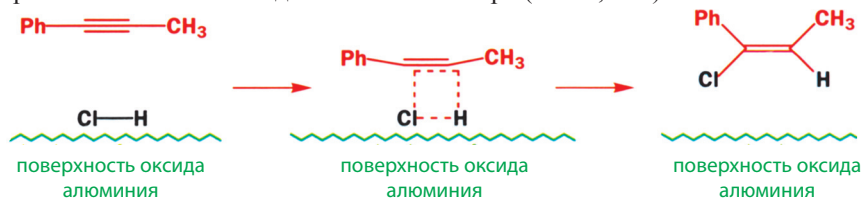
отношение *E/Z*-алкенов в равновесной смеси = 1: 35

$$K_{\text{равн}} = \frac{[Z]}{[E]} = 35$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K = -8,314 \cdot 298 \cdot \ln(35) = -8,8 \text{ кДж/моль}$$

т. е. *Z*-алкен стабильнее, чем *E*-алкен, на 8,8 кДж/моль.

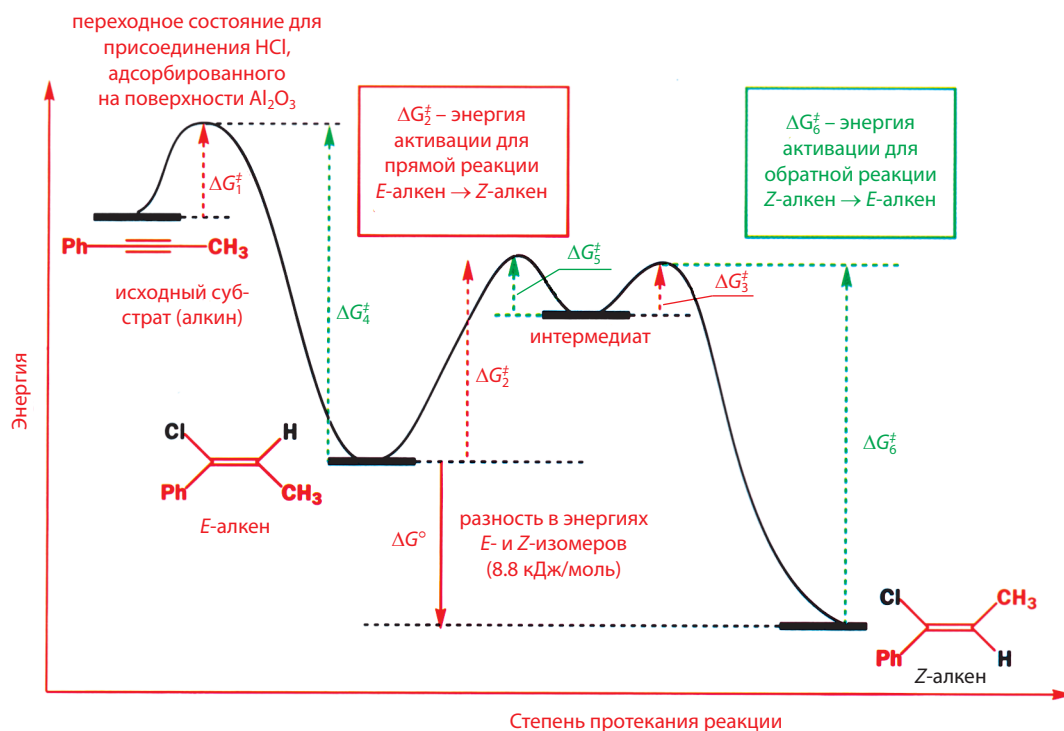
Поскольку в данных реакционных условиях *E*-алкен образуется быстрее, чем *Z*-изомер, это означает, что *цис*-присоединение HCl имеет меньшую энергию активации, чем *транс*-присоединение. Это дает основание предполагать, что данная реакция протекает на поверхности оксида алюминия, когда H и Cl согласованно присоединяются к тройной связи с одной стороны молекулы алкина подобно тому, как это происходит при *цис*-гидрировании тройной связи на палладиевом катализаторе (гл. 24, т. 2).



Очевидно, что должен существовать некоторый механизм, по которому быстро образующийся *E*-алкен превращается в более стабильный *Z*-изомер. Вероятно, изомеризация идет через образование некоторого интермедиата, более стабильного, чем переходное состояние для *E/Z*-изомеризации алкенов. Суммарная схема всех протекающих превращений дана на рис. 13. 19.

Сначала алкин превращается в *E*-алкен. Энергия активации этой стадии процесса равна  $\Delta G_1^\ddagger$ . Затем *E*-алкен в две стадии превращается в *Z*-алкен через некоторый интермедиат. Энергия активации этой стадии равна  $\Delta G_2^\ddagger$ . Суммарным процессом является превращение алкина в *Z*-алкен, поэтому

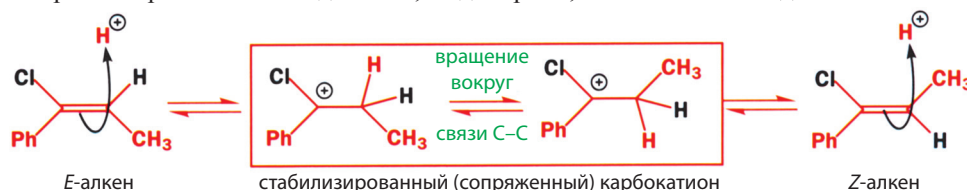
► Можно было бы ожидать, что *E*-алкен будет более стабилен, чем *Z*-алкен, как это обычно бывает для дизамещенных алкенов с заместителями при обоих углеродных атомах двойной связи. Но в данном случае ситуация обратная, поскольку при построении названия старшинство заместителей изменяется в порядке Cl > Ph и Me > H. Таким образом, в данном случае именно в *Z*-алкене два наиболее объемных заместителя (Ph и Me) находятся в *транс*-ориентации по отношению друг к другу. (См. правила номенклатуры на с. 57, т. 2)



**Рис. 13.19.** Энергетический профиль реакции присоединения HCl к алкину.

E-алкен можно рассматривать как еще один интермедиат. Принципиальным различием между E-алкеном и интермедиатом, образующимся в реакции изомеризации, является величина энергетического барьера. В отличие от этого интермедиата E-алкен может быть выделен из реакционной смеси. Это различие определяется тем, что трансформации E-алкена в обоих направлениях требуют преодоления намного больших энергетических барьеров ( $\Delta G_2^\ddagger$  и  $\Delta G_4^\ddagger$ ), чем соответствующие трансформации интермедиата в реакции изомеризации ( $\Delta G_5^\ddagger$  и  $\Delta G_3^\ddagger$ ). Энергетический барьер, который нужно преодолеть для образования E-алкена ( $\Delta G_1^\ddagger$ ), меньше, чем барьер, который нужно преодолеть для получения Z-алкена ( $\Delta G_2^\ddagger$ ).

Но какова природа интермедиата в реакции изомеризации? Он представляет собой катион, образующийся в результате протонирования алкена дополнительной молекулой HCl. В этом катионе, стабилизируемом делокализацией положительного заряда в бензольное кольцо, вращение вокруг связи C–C, которая теперь является не двойной, а одинарной, становится свободным.



### • Кинетические и термодинамические продукты

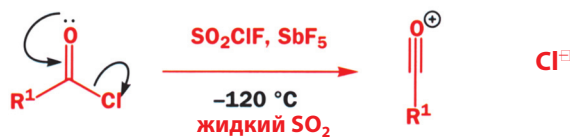
Быстрее образующийся E-алкен называют **кинетическим продуктом** реакции, а более стабильный Z-алкен – **термодинамическим продуктом**.

Если мы хотим выделить кинетический продукт (в данном случае *E*-алкен), реакцию следует проводить при низкой температуре и не оставлять реакционную смесь на достаточно долгое время, чтобы воспрепятствовать установлению равновесия. Наоборот, если мы хотим получить термодинамический продукт (*Z*-алкен), необходимо выдерживать реакционную смесь более длительное время и при более высокой температуре, чтобы быть уверенными в том, что система преодолет более высокий энергетический барьер на пути к образованию более стабильного продукта.

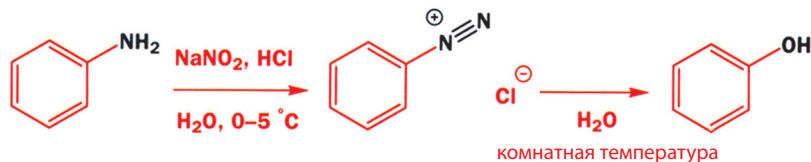
### Низкие температуры препятствуют протеканию нежелательных побочных процессов

В этой главе мы уже выяснили, почему химики проводят реакции при нагревании (обычно для того, чтобы реакция протекала быстрее). Но во введении также говорилось, что в любой органической лаборатории нередко реакции проводят и при низкой температуре. Почему же химики хотят замедлить протекание реакции? На самом деле мы уже дали ответ на этот вопрос, когда заметили, что реакционноспособные интермедиаты можно выделить. Действительно, высокоактивные интермедиаты *могут* быть выделены, но только при низких температурах. Если температура слишком высока, интермедиаты будут иметь достаточное количество энергии, чтобы преодолеть энергетический барьер на пути к образованию более стабильных продуктов.

В ходе обсуждения реакций ацилхлоридов мы говорили, что иногда они вступают в мономолекулярные реакции с образованием ацильного катиона. В данных реакционных условиях этот катион не только нельзя выделить, но и невозможно обнаружить другими способами, поскольку он слишком быстро реагирует с нуклеофилами. Даже если мы удалим из раствора все активные нуклеофилы, катион все равно будет слишком нестабилен, чтобы его можно было выделить при комнатной температуре. Но если систему охладить до  $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , такой катион будет существовать достаточно долго, что бы зарегистрировать его спектр ЯМР.

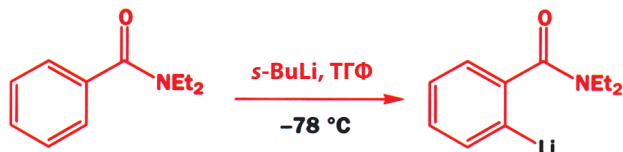


Понижение температуры ведет к уменьшению энергии всех молекул, присутствующих в реакционной смеси. Если исходные вещества могут принимать участие в нескольких реакциях и если эти реакции имеют разные энергии активации, то можно найти такие условия (в первую очередь, такую температуру), при которых энергия молекул будет достаточна только для того, чтобы преодолеть низший из всех энергетических барьеров. В результате будет наблюдаться лишь одна из всех возможных реакций. В качестве примера приведем реакцию диазотирования ароматических аминов. Эта реакция состоит в обработке амина азотистой кислотой (HONO), образующейся из  $\text{NaNO}_2$  и  $\text{HCl}$ .

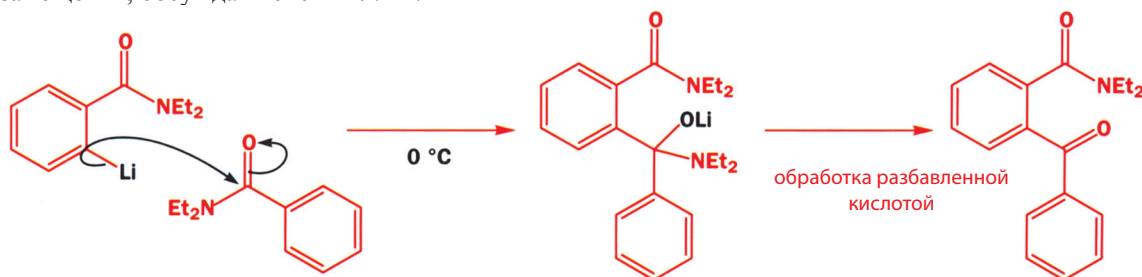


При комнатной температуре соль диазония быстро разлагается с образованием фенола и поэтому ее нельзя использовать для дальнейших реакций. Но при 0–5 °С она стабильна и может реагировать с другими нуклеофилами, образуя нужные продукты (реакции обсуждаются в гл. 23, т. 2).

Другой пример, который вы уже встречали ранее, – это реакция литиирования органических молекул. Литиевые производные всегда получают при низких температурах, обычно при –78 °С. *орто*-Литиирование ароматических амидов обсуждалось в гл. 9.



Если литиирование проводить при 0 °С, каждая молекула литиированного амида атакует молекулу исходного амида по реакции нуклеофильного замещения, обсуждавшейся в гл. 12.



Ситуация еще более осложняется тем, что используемый в качестве растворителя ТГФ также может вступать в реакцию. Этот циклический эфир – хороший растворитель для проведения реакций литиирования, поскольку он остается жидким при –78 °С; кроме того, он представляет собой хороший лиганд для связывания атома лития в координационный комплекс. Но когда реакцию литиирования проводят при более высокой температуре, ТГФ также реагирует с *втор*-бутиллитием с образованием необычных побочных продуктов (см. гл. 35, т. 3).



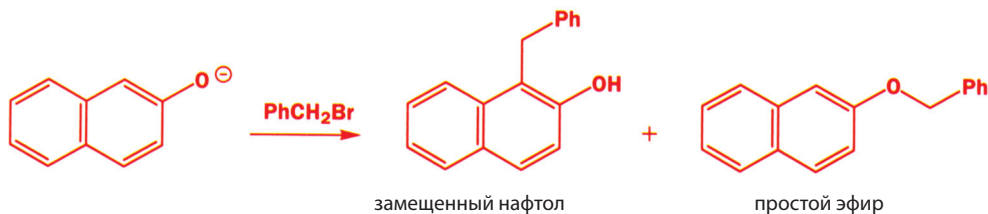
## Растворители

Природа растворителя, используемого для проведения синтеза, часто оказывает серьезное влияние на протекание реакции. Выбор растворителя нередко ограничен из-за плохой растворимости реагентов или продуктов реакции. Однако это может быть и преимуществом, поскольку позволяет выделить продукт реакции, например, с помощью экстракции эфиром. До сих пор из примеров, приведенных в этой главе, мы видели, что ТГФ – хороший растворитель для литиирования, потому что он связывает катион лития в координационный комплекс. Вода – хороший растворитель для проведения гидролиза производных карбоновых кислот, потому что она выступает при этом и как реагент, и как эффективный растворитель солей карбоновых кислот. Спирты – хорошие растворители, например, для проведения реакций перегруппировки, поскольку избыток спирта позволяет, согласно закону действующих масс, сдвинуть равновесие в сторону образования продуктов реакции.

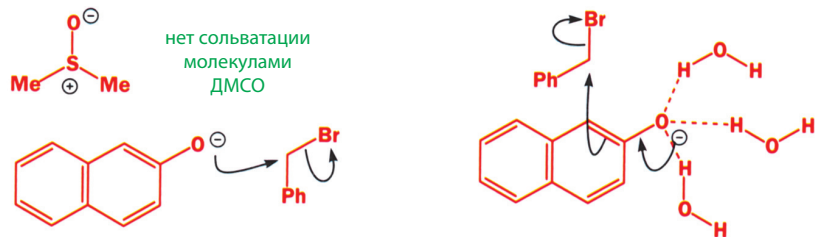
► Температура –78 °С используется во многих реакциях, требующих глубокого охлаждения. Такое охлаждение легко достигается при использовании охлаждающей бани из ацетона и сухого льда.



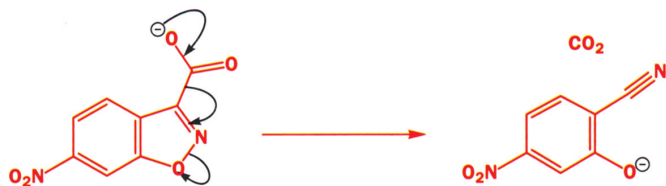
Но природа растворителя может оказывать и более серьезное влияние на протекание реакций. Например, в приведенной ниже реакции в зависимости от используемого растворителя образуются разные продукты.



При проведении реакции в воде образуется почти исключительно 1-бензил-2-нафтол. Однако в ДМСО (диметилсульфоксиде) основным продуктом является нафтилбензиловый эфир. Причина в том, что в воде окси-анион сильно сольватирован за счет образования водородных связей с молекулами воды. Эти молекулы экранируют атом кислорода, не позволяя электрофилу подойти к нему (энтропийный эффект). Напротив, диметилсульфоксид не может образовать водородные связи, так как он не содержит групп ОН. Поэтому он не сольватирует окси-анион, который в результате оказывается доступным для атаки электрофила.



Если использовать кинетические термины, при образовании заряженного интермедиата полярные растворители будут стабилизировать заряд в результате его сольватации. Частично эта стабилизация присутствует уже в переходном состоянии, следовательно, сольватация понижает энергию активации и ускоряет такую реакцию. Обратимся теперь к реакции, которая еще не упоминалась в этой книге, – реакции элиминирования  $\text{CO}_2$ , и рассмотрим, как скорость реакции изменяется с изменением природы растворителя.



Этот тип реакций – реакции фрагментации – будет обсуждаться в гл. 38 (т. 3).

Все растворители можно разделить на три группы (табл. 13.4): растворители, в которых реакция протекает медленнее, чем в бензоле; растворители, в которых она протекает быстрее, чем в бензоле; и, конечно, сам бензол. Растворители, в которых реакция протекает относительно медленно, имеют общую особенность – все они содержат группы О–Н или N–Н. Растворители этого типа называют **протонными растворителями**. Все они способны быть донорами водорода для образования водородной связи (хотя ни один из этих растворителей не является сильной кислотой). С точки зрения механизма, важным свойством этих растворителей является способность сольватировать как катионы, так и анионы. Катионы сольватируются за счет неподеленной пары электронов атома кислорода или азота, а анионы сольватируются в результате образования водородных связей.

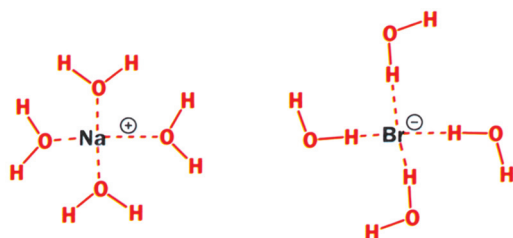


**Таблица 13.4. Скорость реакции в различных растворителях**

Растворитель	Скорость <sup>a</sup>
H <sub>2</sub> O	0,0015
MeOH	0,052
HCONH <sub>2</sub>	0,15
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	1
Ацетонитрил CH <sub>3</sub> CN	600
Диметилсульфоксид (ДМСО) (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	2 100
Ацетон (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	5 000
Диметилформамид (ДМФА) HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7 700
Диметилацетамид CH <sub>3</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	33 000
Гексаметилфосфотриамид (ГМФА) [(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N] <sub>3</sub> PO	150 000

<sup>a</sup> Относительно скорости реакции в бензоле.

Этот эффект можно проиллюстрировать схемой сольватации соли (NaBr) водой (протонный растворитель).

**Таблица 13.5. Растворимость бромида натрия в протонных растворителях**

Растворитель	Растворимость, г / 100 г растворителя
H <sub>2</sub> O	90
MeOH	16
EtOH	6

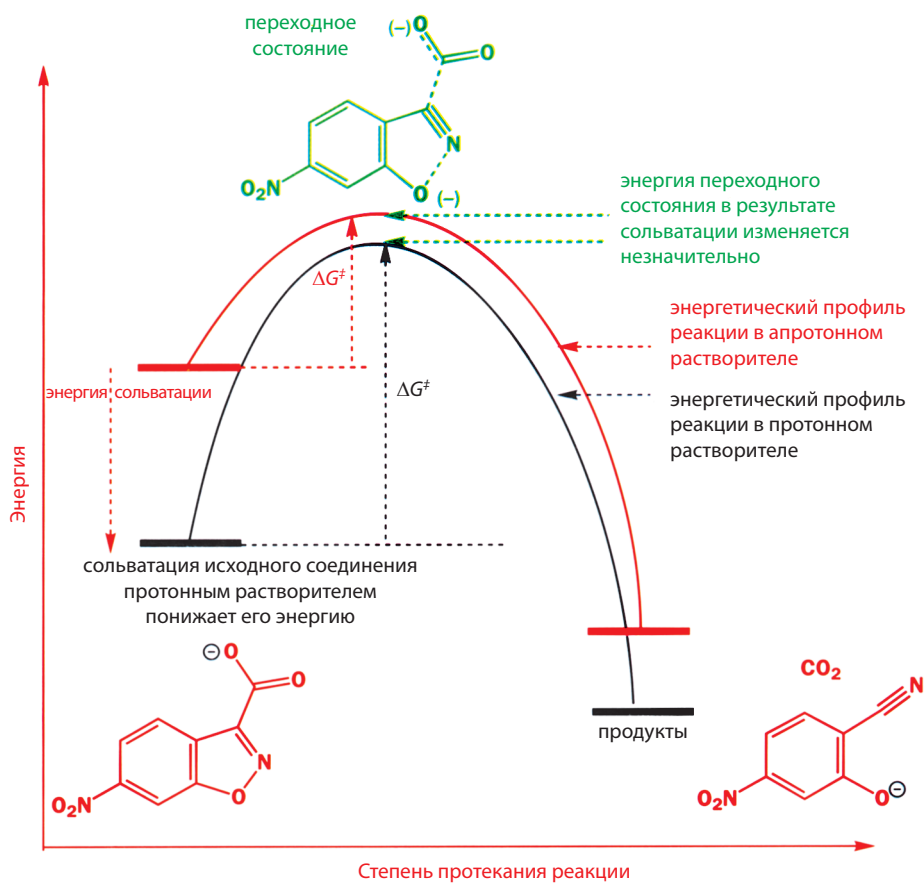
Растворители, в которых реакция протекает быстрее, чем в бензоле, также имеют общую особенность – они содержат электроотрицательную группу (кислород или азот), но не имеют связей О–Н или N–H. Этот класс растворителей называют **диполярными апротонными растворителями**. Апротонные растворители способны сольватировать катионы, но не могут сольватировать анионы.

Теперь становятся понятными наблюдаемые закономерности в изменении скорости реакции. Диполярные апротонные растворители сольватируют положительно заряженный катион и в некоторой степени отделяют его от аниона. Сам анион при этом не сольватируется, поэтому он не стабилизируется и в следствие этого реагирует очень легко. В протонных растворителях, например в воде, анион стабилизируется эффектами сольватации, в результате чего становится менее реакционноспособным. На рис. 13.20 все это суммировано с использованием диаграммы энергетических уровней. Основной эффект растворителя заключается в стабилизации/дестабилизации субстрата – эффективная сольватация понижает энергию исходного соединения.

Реакции в диполярных апротонных растворителях протекают быстрее, поскольку энергия активации в этих растворителях имеет меньшее значение. Причина этого не в том, что значительно понижается энергия

переходного состояния реакции, а в том, что увеличивается энергия исходного субстрата. Не удивляйтесь, что при переходе от апротонных к протонным растворителям энергия переходного состояния не понижается в той же степени, что и энергия исходного соединения. Дело в том, что в переходном состоянии отрицательный заряд делокализован между несколькими атомами, поэтому он сольватируется в гораздо меньшей степени, чем отрицательный заряд в исходном субстрате, локализованный на одном атоме. Это очень важно, так как если бы переходное состояние стабилизировалось в результате сольватации в той же степени, что и исходные вещества, реакции протекали бы во всех растворителях с одинаковой скоростью и характеризовались бы одинаковыми энергетическими барьерами.

Встречая новую реакцию, всегда помните, что для любой реакции чрезвычайно важны энергетические характеристики. При обсуждении равновесий такой характеристикой является  $\Delta G^\circ$ , при обсуждении кинетики реакций  $-\Delta G^\ddagger$ . Обе величины содержат энтальпийный и энтропийный вклады, на них влияют температура реакции и природа растворителя, в котором она проводится.



**Рис. 13.20.** Влияние растворителя на энергетический профиль реакции.

## Основные результаты изучения механизмов реакций, рассмотренных в главах 6–12

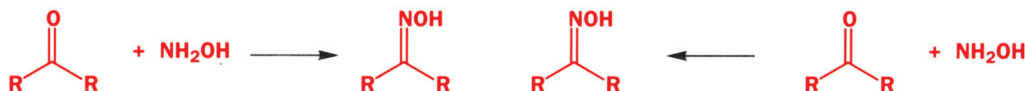
До этой главы мы обсуждали механизмы реакций только в гл. 5, где познакомили вас с использованием изогнутых стрелок. После этого мы обсудили уже немало разных проблем, поэтому сейчас было бы уместно обобщить то, что нам уже известно о механизмах органических реакций.

1. В большинстве реакций, когда молекулы реагируют, одна из них является *электрофилом*, а другая – *нуклеофилом*.
2. В большинстве механизмов реакций электроны перемещаются от центра, обогащенного электронами, к электронодефицитному центру.
3. На каждой стадии реакции наблюдается сохранение заряда.

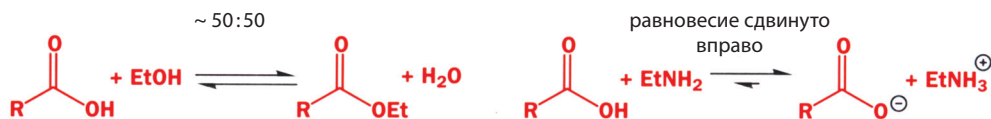
Эти три правила помогут вам написать механизм даже той реакции, которую вы еще не встречали.

### Типы стрелок, используемых для изображения реакций

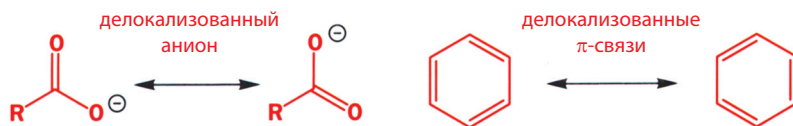
1. Простые стрелки показывают, что реакция протекает слева направо или справа налево



2. Для того чтобы показать наличие равновесия и направление, куда оно сминуто, используют специальные двойные стрелки

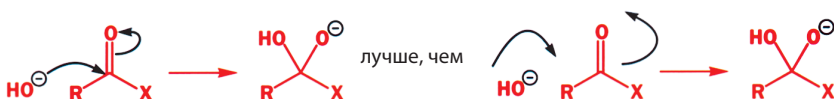


3. Стрелки делокализации (сопряжения) показывают, что одну и ту же молекулу можно нарисовать двумя (несколькими) способами. Две структуры («канонические формы» или «резонансные структуры») имеют одно и тоже расположение атомов и отличаются только распределением электронов.

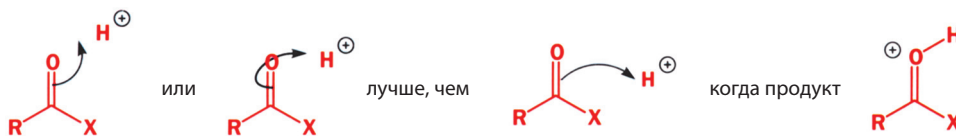


### Типы изогнутых стрелок

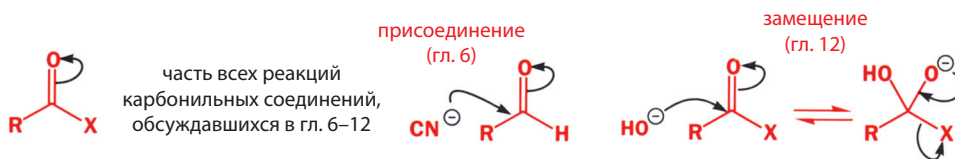
1. Изогнутые стрелки указывают, от какого атома или связи к какому атому (связи) перемещаются электроны в ходе реакции.



2. Если атака электрофила на  $\pi$ - или  $\sigma$ -связь приводит к разрыву этой связи, стрелка ясно показывает, какой именно атом этой связи образует новую связь с электрофилом.

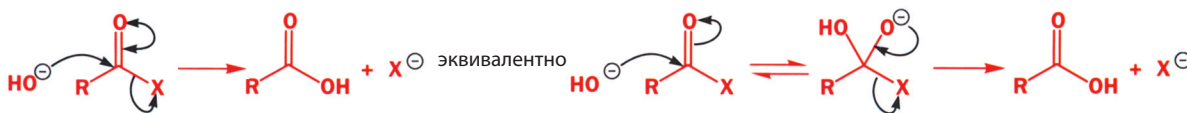


3. Реакции карбонильной группы всегда протекают с разрывом  $\pi$ -связи. Если при рассмотрении неизвестной вам реакции карбонильного соединения вы правильно изобразите эту стрелку, то, вероятно, сможете правильно написать механизм реакции.

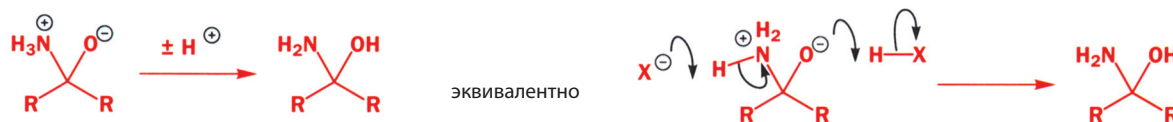


### Сокращения при изображении механизмов

1. Наиболее важным сокращением является двусторонняя стрелка при карбонильной группе, используемая при описании реакций замещения.



2. Символ  $\pm H^+$  (обычно при атомах O, N или S) используется в ситуациях, когда на одной и той же стадии происходит отщепление и присоединение протона



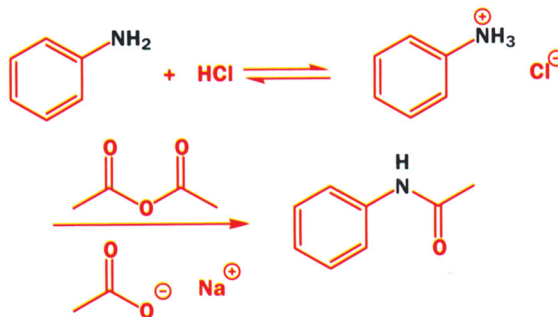
### Задачи

1. В методе ацелирования ароматических аминов, который был описан в гл. 8 (с. 266, метод Люмье–Барбье), амин растворяли в водном растворе HCl. Каково приблизительное значение константы равновесия для реакции 1 М раствора амина ( $pK_a$  4,6) и 1 М раствора HCl ( $pK_a$  –7)?



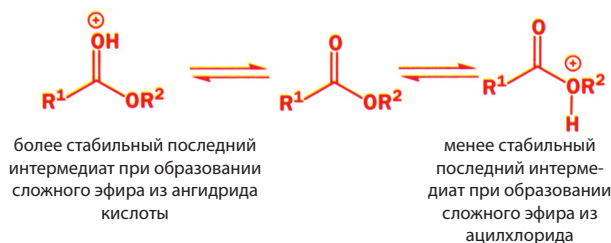
Следующей стадией этой реакции является добавление уксусного ангидрида и ацетата натрия. Что происходит с ацетатом натрия (NaOAc) в водном

растворе HCl? Оцените константу равновесия реакции между NaOAc и HCl. Останется ли после этого кислота в количестве, достаточном, чтобы амин оставался в растворе?



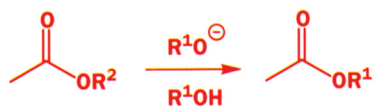
Было бы проще не добавлять ацетат натрия, сохраняя pH раствора низким, что, несомненно, позволило бы удерживать весь амин в растворенном состоянии. Почему необходимо повысить pH для проведения второй стадии реакции (реакции с уксусным ангидридом)?

2. При сравнении стабильности последних интермедиатов, образующихся в реакциях замещения у карбонильного атома углерода ацилхлоридов, с одной стороны, и ангидридов кислот, с другой, с образованием сложного эфира, мы сделали следующую оценку.

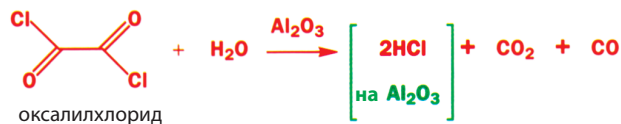


Почему один интермедиат стабильнее, чем другой? Если кислоту добавить к сложному эфиру, какой интермедиат будет образовываться? Почему?

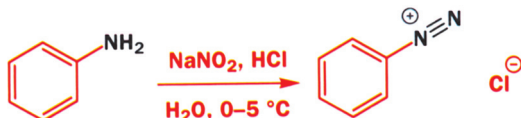
3. Определите состав равновесной смеси, образующейся при проведении реакции переэтерификации при использовании одномолярного раствора  $\text{MeCO}_2\text{R}^2$  в спирте  $\text{R}^1\text{OH}$  в присутствии каталитического количества  $\text{R}^1\text{O}^-$ , если концентрация чистого спирта равна 25 M.



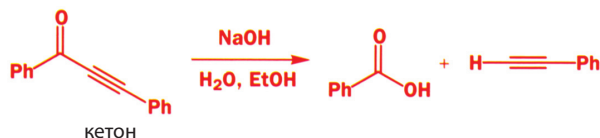
4. Напишите механизм реакции образования HCl на оксиде алюминия. Роль оксида алюминия можно не рассматривать.



5. Предложите механизм реакции образования соли диазония. Первой стадией реакции является образование азотистой кислоты  $\text{HONO}$ .



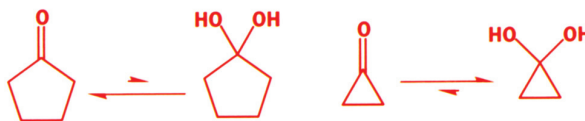
6. Приведенная далее реакция характеризуется кинетикой третьего порядка: уравнение скорости имеет следующий вид: скорость =  $k[\text{кетон}][\text{HO}^-]^2$ . Предложите механизм реакции, который объяснял бы эти наблюдения.



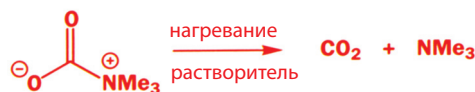
7. Нарисуйте энергетический профиль данной реакции. Для этого сначала напишите механизм реакции. Определите, какая стадия механизма должна быть самой медленной, а также тип кинетического уравнения, описывающего данную реакцию



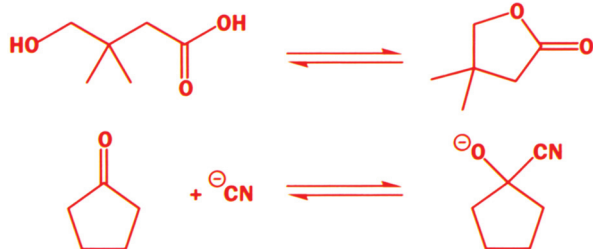
8. Равновесие между карбонильным соединением и соответствующим 1,1-дио́лом обычно сдвинуто в сторону альдегида или кетона. Нарисуйте энергетический профиль, демонстрирующий такое поведение карбонильных соединений; отметьте на нем разность свободных энергий двух соединений. Известно, что в случае циклопропанона это равновесие сдвинуто в сторону образования гидрата. Как изменится энергетический профиль для этого соединения?



9. Опишите влияние растворителя на приведенные реакции. Ускоряются они или замедляются при переходе от неполярных растворителей к полярным?



10. Объясните, какой эффект может оказать добавление кислоты или основания на положение приведенных ниже равновесий.



11. Элементарная сера обычно существует в виде циклических молекул  $S_8$ , но она может существовать и в других аллотропных формах. Опишите равновесие

между приведенными двумя формами серы в терминах изменения энтальпии и энтропии.



12. Нарисуйте структуры интермедиатов и переходных состояний, а также энергетический профиль данной реакции. Будьте внимательны при определении того, что является интермедиатом, а что – переходным состоянием.



# Реакции нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода, протекающие с отщеплением карбонильного атома кислорода

14

## Возвращаясь к прочитанному

- Взаимодействие нуклеофилов с карбонильной группой (гл. 6)
- Нуклеофильное замещение у карбонильного атома углерода (гл. 5)
- Кислотность и  $pK_a$  (гл. 8)
- Скорость реакции и  $pH$  (гл. 13)

## Обсуждаемые проблемы

- Замещение карбонильного атома кислорода
- Образование ацеталей
- Образование иминов
- Стабильные и нестабильные имины
- Восстановительное аминирование
- Реакции Штрекера и Виттига

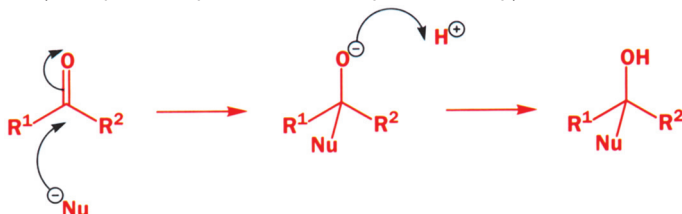
## Заглядывая вперед

- Защитные группы (гл. 24)
- Органический синтез в действии (гл. 25)
- Ацилирование енолят-ионов (гл. 28)
- Синтез аминокислот (гл. 49)
- Получение алкенов (гл. 31)
- Стереохимия (гл. 16)
- Асимметрический синтез (гл. 45)

## Введение

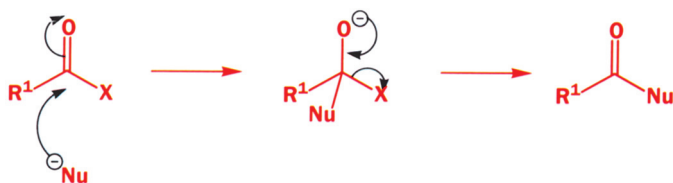
Нуклеофилы присоединяются к карбонильной группе с образованием соединений, в которых тригональный атом углерода карбонильной группы становится тетраэдрическим.

Нуклеофильное присоединение к карбонильной группе



В гл. 12 мы показали, что эти соединения не всегда являются стабильными. Если субстрат содержит хорошую уходящую группу, то продукт присоединения – тетраэдрический интермедиат – отщепляет уходящую группу, вновь превращаясь в карбонильное соединение. Суммарный результат этого процесса – замещение уходящей группы нуклеофилом.

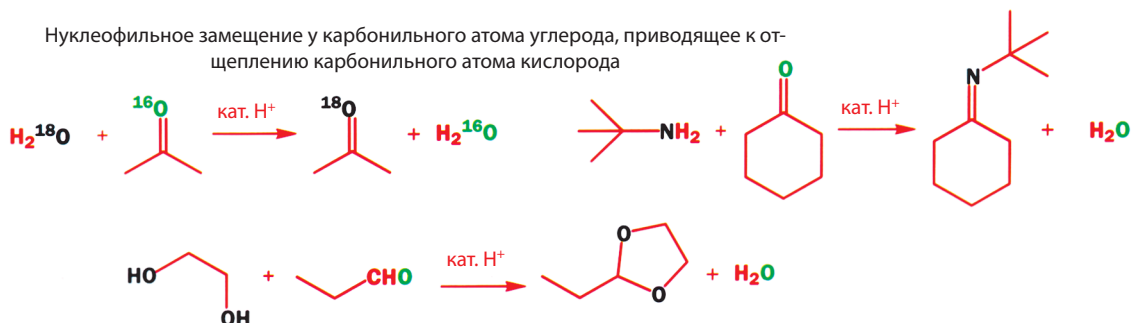
Нуклеофильное замещение у карбонильного атома углерода



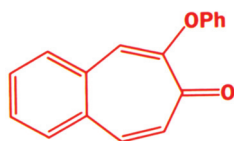
В данной главе мы рассмотрим другой тип реакций замещения. В результате этих реакций в карбонильном соединении происходит не отщепление уходящей группы, а замещение карбонильного атома кислорода. Ниже



приведены три примера. В первом карбонильный атом кислорода замещается атомом  $^{18}\text{O}$ , во втором – атомом азота, а в третьем – двумя атомами кислорода, связанными с карбонильным атомом углерода не двойной, а одинарными связями. Обратите внимание на то, что в этих реакциях также используется кислотный катализатор; чуть позже мы обсудим, зачем он нужен.

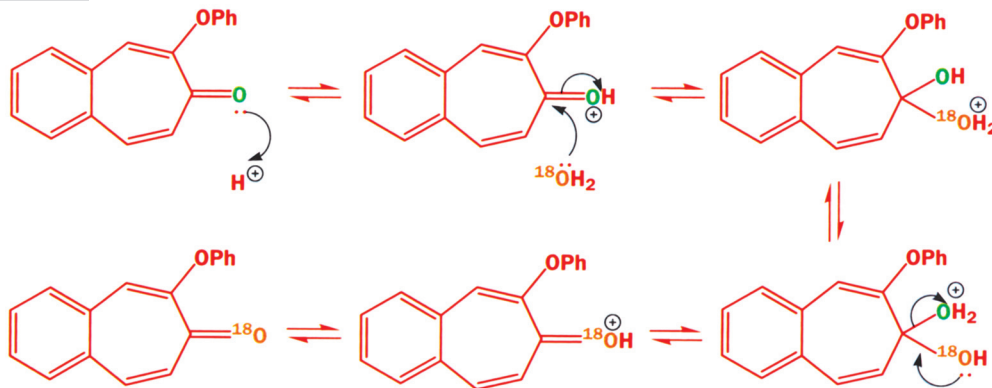


Нам уже встречались реакции, в которых происходило отщепление карбонильного атома кислорода, но, возможно, в то время вы не обратили на это внимание. В качестве примера такой реакции можно привести равновесие между альдегидом или кетоном и его гидрат (с. 198).



Когда 1,1-диол вновь превращается в исходное соединение, отщепиться с равной вероятностью может любой атом кислорода, как тот, который был в атакующей молекуле воды, так и тот, что входил в состав карбонильной группы. Обычно это не имеет какого-либо значения, но иногда такая реакция может быть использована. Например, в одной из работ, опубликованной в 1968 г., изучались реакции, протекающие в масс-спектрометре. Для этого карбонильный атом кислорода кетона необходимо было пометить изотопом  $^{18}\text{O}$ .

Ученые получили нужное им меченое соединение, перемешивая в течение нескольких часов «нормальное» содержащее  $^{16}\text{O}$  соединение с большим избытком тяжелой воды ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ) в присутствии небольшого количества кислоты. В отсутствие кислотного катализатора этот обмен протекает очень медленно. Кислотный катализатор ускоряет реакцию, делая карбонильную группу более электрофильной, в результате чего равновесие устанавливается быстрее. Положение равновесия определяется законом действующих масс; поскольку  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  используется в большом избытке, равновесие смещено в сторону образования  $^{18}\text{O}$ -меченого кетона.

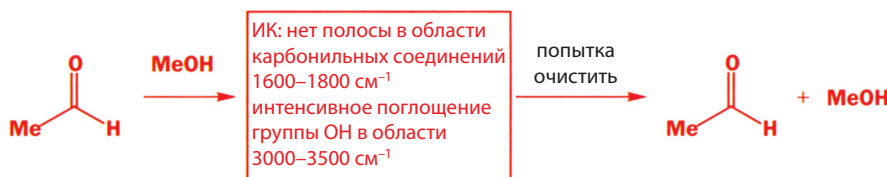


■ В гл. 13 мы уже обсуждали этот способ ускорения реакций за счет увеличения энергии исходного субстрата. Кроме того, было показано что положение равновесия может быть сдвинуто вправо или влево при использовании большого избытка одного из реагентов. Такое изменение положения равновесия называют **законом действующих масс**.

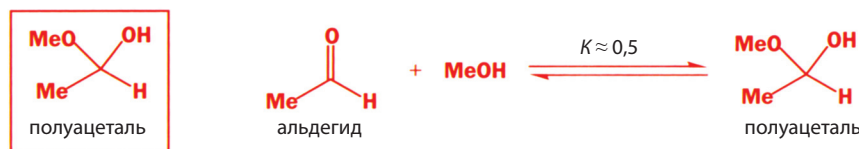
Теперь мы рассмотрим реакции образования полуацеталей. Возможно, это покажется вам странным, поскольку полуацетали нестабильны, а кроме того, в них по-прежнему содержится карбонильный атом кислорода. Но эти реакции позволят нам понять, как образуются более важные продукты – ацетали (полуацетали являются полупродуктами в синтезе ацеталей).

## Альдегиды реагируют со спиртами с образованием полуацеталей

При растворении уксусного альдегида в метаноле происходит химическая реакция, что доказывается методом ИК-спектроскопии, – спектр свидетельствует об образовании в смеси нового соединения. Однако выделить продукт этой реакции невозможно, поскольку он разлагается на исходные уксусный альдегид и метанол.



Продуктом этой реакции является полуацеталь. Как и 1,1-диолы, полуацетали менее стабильны, чем исходные соединения, и разлагаются на исходные альдегиды и спирты. Например, константа равновесия для реакций простых спиртов с уксусным альдегидом равна приблизительно 0,5 (см. гл. 13).



Константа равновесия для данной реакции определяется уравнением

$$K = \frac{[\text{полуацеталь}]}{[\text{альдегид}][\text{MeOH}]}$$

Поэтому, увеличивая концентрацию [MeOH] до достаточно большого значения (например, используя метанол в качестве растворителя), можно превратить большую часть альдегида в его полуацеталь. Однако при попытке очистить полуацеталь от метанола большая часть полуацетала разложится в соответствии с константой равновесия этой реакции. Именно поэтому такой полуацеталь не удастся выделить в чистом виде.

### Только некоторые полуацетали устойчивы

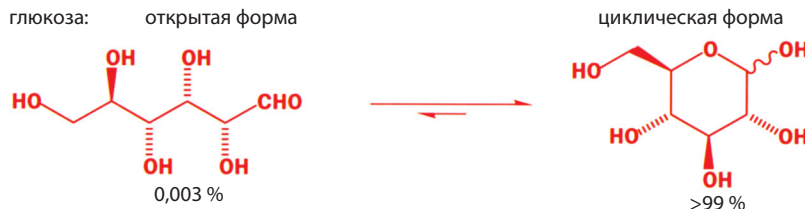
Как и в случае 1,1-диолов, полуацетали большинства кетонов (иногда называемые полукеталами) даже менее стабильны, чем полуацетали альдегидов. В то же время некоторые полуацетали альдегидов, содержащих электроноакцепторные группы, а также полуацетали циклопропанонов являются стабильными молекулами. Их поведение аналогично поведению 1,1-диолов, образующихся при гидратации соответствующих карбонильных соединений.



■ Это еще один пример реализации «закона действующих масс», который мы только что обсуждали на примере реакции изотопного обмена  $^{16}\text{O} \rightarrow ^{18}\text{O}$ .

■ Мы обсуждали причины этого в гл. 6.

Полуацетали, которые образуются при внутримолекулярной циклизации в молекуле, содержащей как спиртовую, так и альдегидную функциональные группы, часто стабильны, особенно если образуется пяти- или шестичленный цикл. В гл. 6 вы познакомились с молекулами сахаров (например, с глюкозой), которые представляют собой циклические полуацетали и существуют в растворе в виде равновесной смеси циклической и открытой форм.



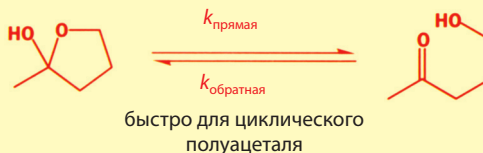
### Почему циклические полуацетали стабильны?

Одна из причин стабильности циклических полуацеталей – энтропийный эффект. Образование ациклических ацеталей сопровождается уменьшением энтропии ( $\Delta S^\circ$  имеет отрицательное значение), поскольку в ходе реакции из двух молекул образуется только одна. Но этот эффект отсутствует при образовании циклического полуацетала. Поскольку  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ , реакция с отрицательным значением  $\Delta S^\circ$  должна иметь более положительное значение  $\Delta G^\circ$ , и, следовательно, она менее благоприятна термодинамически.

Эту ситуацию можно также проанализировать, рассматривая скорости прямой и обратной реакций. Количественной мерой стабильности циклического полуацетала служит константа равновесия  $K$  для реакции размыкания цикла. Большое значение  $K$  означает, что в равновесной смеси преобладает открытая форма, и, следовательно, такой циклический полуацеталь нестабилен. Напротив, малое значение  $K$  означает, что в равновесной смеси преобладает циклическая форма, а полуацеталь является стабильным. Константа равновесия представляет собой отношение константы скорости прямой реакции к константе скорости обратной реакции, т. е. в случае стабильного полуацетала реакция его образования должна быть быстрой. Это справедливо для образования циклического полуацетала: реакция внутримолекулярная, и нуклеофильная группа OH всегда находится поблизости от карбонильной группы, что облегчает протекание реакции.

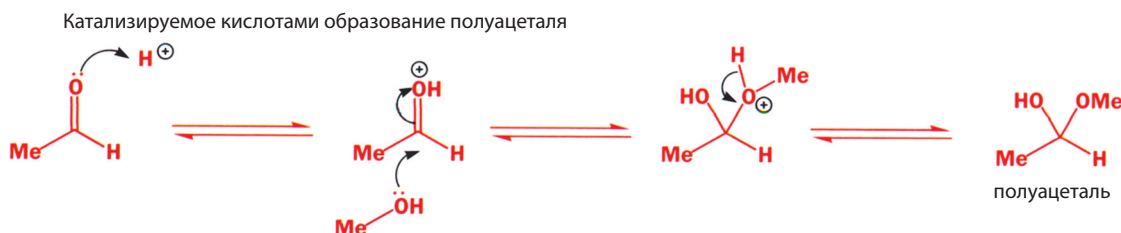
константа равновесия

$$K = \frac{k_{\text{прямая}}}{k_{\text{обратная}}}$$



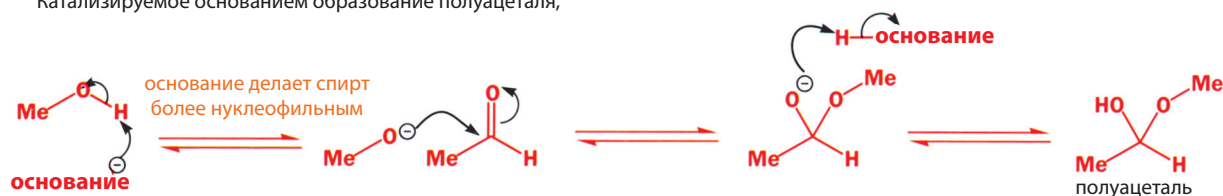
### Кислотные и основные катализаторы ускоряют достижение равновесия «полуацеталь $\rightleftharpoons$ альдегид + спирт»

Ациклические полуацетали образуются из спирта и альдегида или кетона относительно медленно, но скорость реакций их образования можно значительно увеличить добавлением кислоты или основания. Как было показано в гл. 12 и 13, действие кислотного катализатора заключается в увеличении электрофильности карбонильной группы.



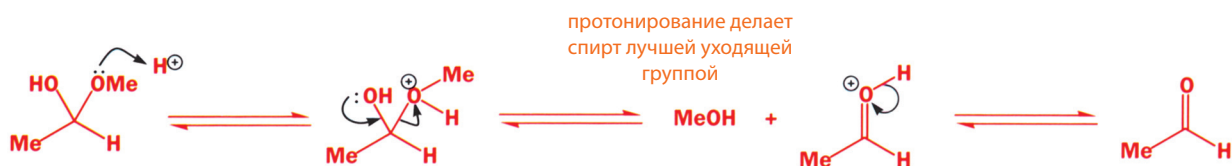
Напротив, при использовании в качестве катализатора основания его действие обусловлено увеличением нуклеофильности молекулы спирта, из OH-группы которой основание удаляет протон перед атакой на группу C=O. В обоих случаях увеличивается энергия исходных молекул: в реакциях, катализируемых кислотами, протонирование дестабилизирует альдегид, а в реакциях, катализируемых основаниями, депротонирование дестабилизирует спирт.

Катализируемое основанием образование полуацетала,

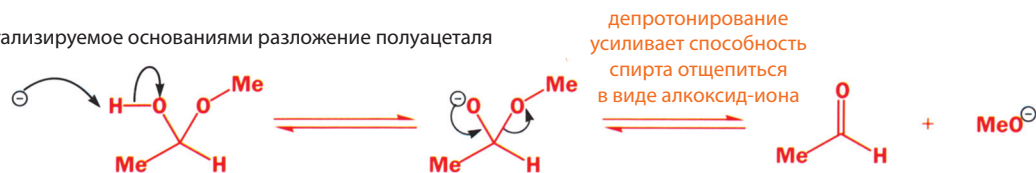


Теперь ясно, почему полуацетали нестабильны: они представляют собой тетраэдрические интермедиаты, содержащие достаточно хорошую уходящую группу. Кислоты и основания в одинаковой степени катализируют как образование полуацеталей, так и их разложение на исходный альдегид или кетон и спирт. Именно поэтому, как и указано в заголовке этого раздела, кислоты или основания увеличивают скорость достижения равновесия между альдегидом и спиртом, с одной стороны, и полуацеталем, с другой. Катализатор не меняет положения равновесия!

Катализируемое кислотами разложение полуацетала

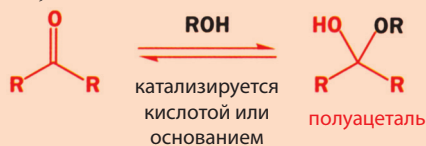


Катализируемое основаниями разложение полуацетала



### • Подведем итог:

Образование и разложение полуацетала катализируются как кислотами, так и основаниями.



## Ацетали образуются из альдегидов или кетонов и спиртов в присутствии кислот

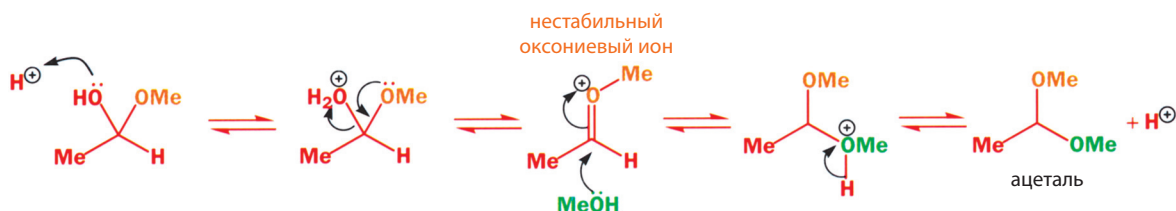
Итак, раствор уксусного альдегида в метаноле содержит новую частицу: полуацеталь. Мы знаем, что скорость образования полуацетала увеличивается при добавлении к смеси спирта и альдегида кислотного (или основного) катализатора. Но при добавлении к смеси уксусного альдегида и метанола каталитического количества кислоты не только увеличивается скорость реакции между спиртом и альдегидом, но также образуется другой продукт реакции — ацеталь.



В присутствии кислоты (но не основания!) полуацетали могут вступать в новую реакцию элиминирования, отличающуюся от обратной реакции, ведущей к альдегиду и спирту. В результате теряется атом кислорода, который был частью карбонильной группы исходного альдегида. Этот процесс включает следующие стадии:

1. Протонирование гидроксильной группы полуацетала.
2. Отщепление молекулы воды в реакции элиминирования, которая приводит к образованию нестабильного и высокоактивного оксониевого иона.
3. Присоединение молекулы метанола к оксониевому иону (при этом, конечно, разрывается  $\pi$ -связь, а не  $\sigma$ -связь).
4. Отщепление протона, которое приводит к образованию ацетала.

Катализируемое кислотой образование ацетала из полуацетала



### Оксониевые ионы

Оксониевые ионы представляют собой частицы, в которых положительно заряженный атом кислорода имеет три связи с другими атомами. При этом возможны два типа оксониевых ионов. В первом все три связи атома кислорода могут быть  $\sigma$ -связями, как в  $\text{H}_3\text{O}^+$  или в соли Меервейна. Соль Меервейна – это тетрафторборат триметил оксония, который описан в гл. 21. Он устойчив, хотя и является весьма реакционноспособным соединением. В оксониевых ионах второго типа одна связь атома кислорода является  $\pi$ -связью, как в интермедиате при получении ацетала. Название «оксониевый ион» используется для любой из этих структур, которые можно также назвать алкилированными эфирами и О-алкилированными карбонильными соединениями.

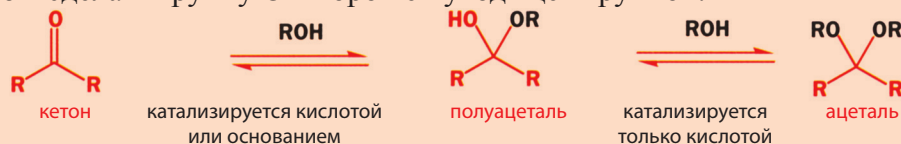


Протонированная карбонильная группа проявляет гораздо более сильные электрофильные свойства, чем непротонированная. Точно так же и оксониевые ионы становятся очень сильными электрофилами. Они быстро реагируют со второй молекулой спирта с образованием нового стабильного соединения – **ацетала**. Оксониевый ион выступает в качестве интермедиата и при катализируемом кислотой образовании полуацетала. Прервите на минуту чтение и попытайтесь самостоятельно написать полный механизм образования ацетала из альдегида или кетона и спирта через промежуточное образование полуацетала, не заглядывая в написанные выше уравнения и в ответ (т. е. полный механизм реакции), приведенный далее.

Нетрудно заметить сходство между реакциями образования полуацетала и ацетала. Реакция начинается с протонирования карбонильного атома кислорода. После образования промежуточного полуацетала снова происходит протонирование, причем того же самого атома кислорода. Обе стадии этой реакции протекают через образование оксониевого иона, и оба образовавшихся оксониевых иона присоединяют молекулу спирта. Завершающие стадии образования как ацетала, так и полуацетала представляют собой отщепление протона от атома кислорода только что присоединившейся молекулы спирта.

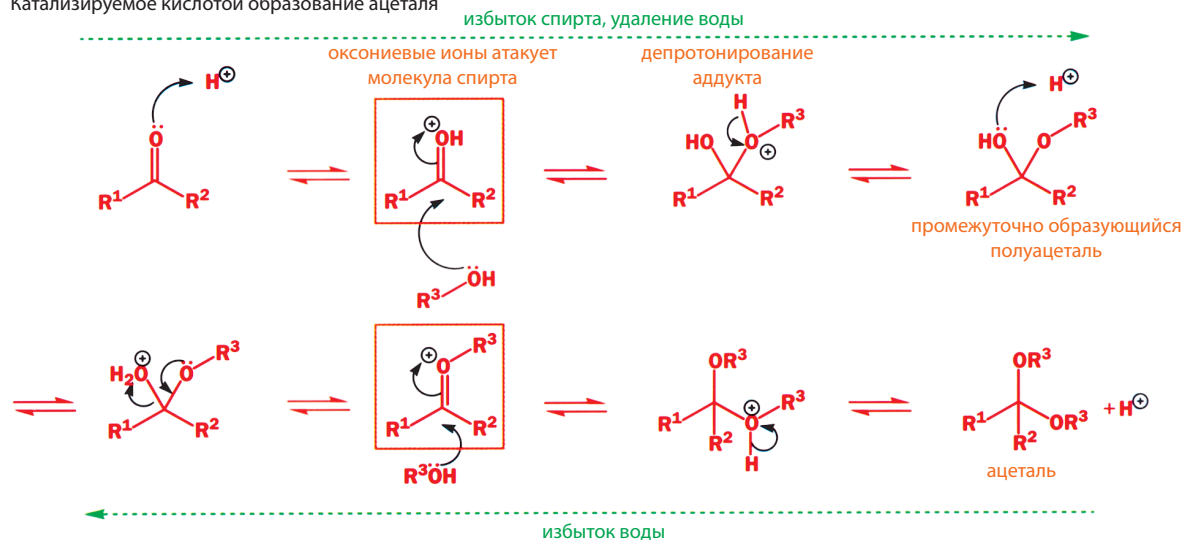
## • Образование ацеталей и полуацеталей

Образование полуацеталей катализируется как кислотой, так и основанием, но образование ацеталей возможно только при катализе кислотами, которые необходимы для того, чтобы сделать группу OH хорошей уходящей группой.



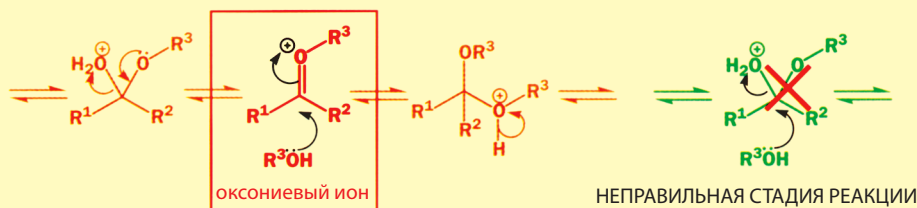
Иначе говоря, механизм этой реакции не так сложен, как может показаться поначалу. Для большей ясности мы нарисовали его в две строки так, что стадии, близкие по характеру, находятся точно друг под другом: в верхнем ряду (образование полуацетала в результате присоединения спирта к  $\pi$ -связи  $\text{C}=\text{O}$ ) и в нижнем ряду (превращение полуацетала в ацеталь); это стадии образования иона оксония, присоединения молекулы спирта и депротонирования, ведущие к незаряженной частице. Приведенная схема также ясно показывает, что кислота на всех стадиях образования ацетала действительно необходима в каталитических количествах.

Катализируемое кислотой образование ацетала



### Не забывайте про оксониевый ион!

Мы надеемся, что рисуя механизм образования ацетала, вы не пропустили оксониевый ион! Пропустить его достаточно легко, но точно известно, что в этой реакции прямое замещение воды молекулой спирта не происходит.



Если вам интересно узнать, как это было установлено, то обратитесь к учебнику по механизмам органических реакций. Прочитав гл. 17 в этой книге, вы поймете, что эта стадия замещения протекает по механизму  $\text{S}_{\text{N}}1$ , а не  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

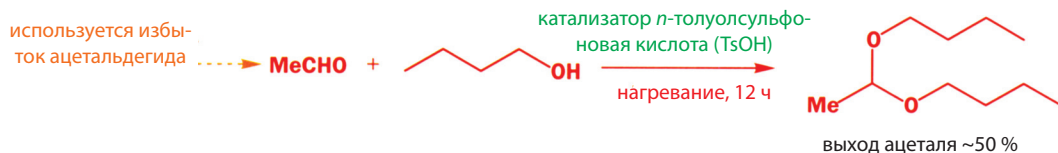


### Получение ацеталей

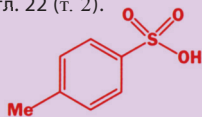
Как и в реакциях гидролиза и образования сложных эфиров, которые обсуждались в гл. 12 и 13, каждая стадия реакции образования ацеталей обратима. Следовательно, для получения ацеталей необходимо использовать избыток спирта или удалять из реакционной смеси образующуюся в реакции воду, например, с помощью азеотропной отгонки.



Фактически образование ацеталей протекает даже труднее, чем образование сложных эфиров. Ведь константа равновесия при образовании сложного эфира из спирта и карбоновой кислоты равна примерно 1, а константа приведенного выше равновесия для образования ацетала из альдегида и этанола  $K = 0,0125$ . Для кетонов ее значение еще ниже. В результате получить ацетали кетонов (их называют также кеталами) обычно очень трудно, за исключением случаев, когда образуется циклический ацеталь. Позднее в данной главе мы обсудим получение и свойства циклических ацеталей. Однако существует несколько способов получения кеталей, которые не позволяют воде, выделяющейся в ходе реакции, вступить в реакцию гидролиза образующегося продукта.

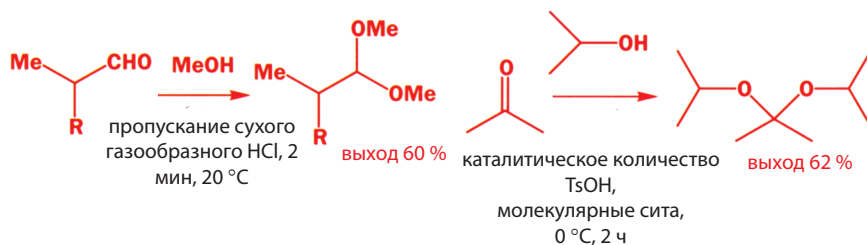


► *пара*-Толуолсульфоновая кислота наиболее часто используется в качестве катализатора для реакций такого типа. Она представляет собой устойчивое твердое вещество и по силе почти не уступает серной кислоте. К тому же это весьма дешевое вещество, так как оно образуется в качестве побочного продукта в синтезе сахарина. Более подробно см. гл. 22 (т. 2).



*p*-толуолсульфоновая кислота

В случае более активного альдегида использование избытка одного из реагентов (ацетальдегида) достаточно, чтобы сдвинуть положение равновесия в сторону продуктов реакции и довести реакцию до конца. Кроме того, можно использовать и газообразный сухой HCl. В случае менее реакционноспособного кетона для удаления воды, образующейся в ходе реакции, применяют молекулярные сита (цеолиты).



### Ортоэфиры: преодоление энтропийных эффектов

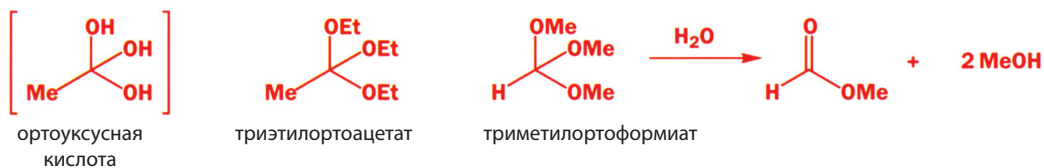
Мы уже отмечали, что ациклические полуацетали неустойчивы из-за уменьшения энтропии в ходе реакции, когда из двух исходных молекул (спирт и альдегид или кетон) образуется одна молекула продукта реакции. То же самое относится и к образованию ацетала. В ходе этой реакции три исходные молекулы (две молекулы спирта и альдегид или кетон) превращаются в две молекулы продуктов (ацеталь и вода). Эту трудность можно преодолеть, если использовать в качестве спирта диол, в молекуле которого две спиртовые группы. При этом образуется циклический ацеталь. Мы расскажем о циклических ацеталях в следующем разделе. Другой способ преодолеть энтропийный фактор заключается в использовании ортоэфиров в качестве



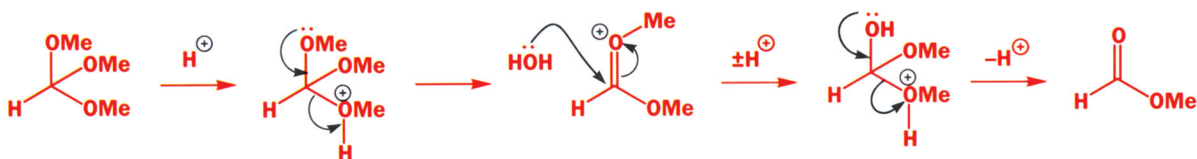
источника спирта. Ортоэфиры можно рассматривать как «ацетали сложных эфиров» или как триэфиры неизвестных «ортокислот» (гидратов карбоновых кислот). При катализе кислотами ортоэфиры гидролизуются водой с образованием сложного эфира и двух молекул спирта.

ортокислоты  
не существуют

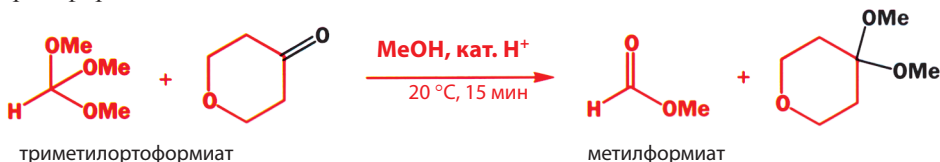
ортоэфиры



Ниже приведен механизм этой реакции гидролиза, который вам уже вполне понятен и знаком.

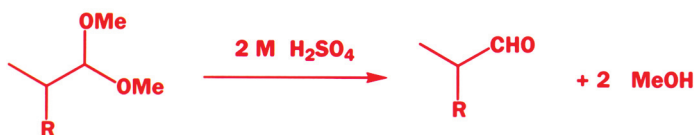


Кетоны и альдегиды вступают с ортоэфирами в реакцию **ацетального обмена**. Реакция начинается как гидролиз ортоэфира, но выделяющаяся при этом молекула спирта присоединяется к кетону – начинается образование ацетала, а образующаяся при этом вода расходуется на гидролиз ортоэфира.



### Ацетали гидролизуются только в присутствии кислоты

Ацетали образуются только в присутствии кислотного катализатора, и он же необходим для гидролиза ацеталей. При использовании водного раствора кислоты гидролиз ациклических ацеталей протекает очень легко. Ниже приведены примеры гидролиза двух ацеталей, получение которых было описано ранее.



### • Гидролиз ацеталей

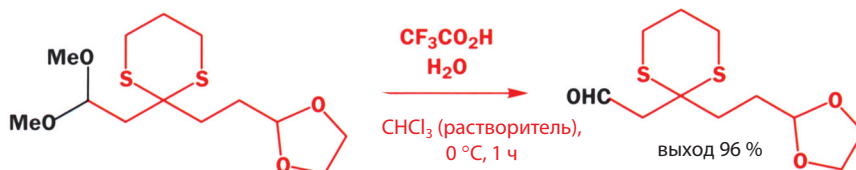
Ацетали гидролизуются в присутствии кислоты, но стабильны при действии основания.

Мы не будем приводить механизм и этой реакции – вы уже знакомы с ним, так как это реакция, обратная реакции образования ацетала, все стадии которой обратимы. Гораздо важнее отметить тот факт, что ацетали

стабильны по отношению к основаниям. Мы рассмотрим эту их особенность чуть позже в данной главе и более подробно в гл. 24 (т. 2).

### Циклические ацетали более устойчивы по отношению к гидролизу, чем ациклические

Чтобы подтвердить это, приведем следующий пример:

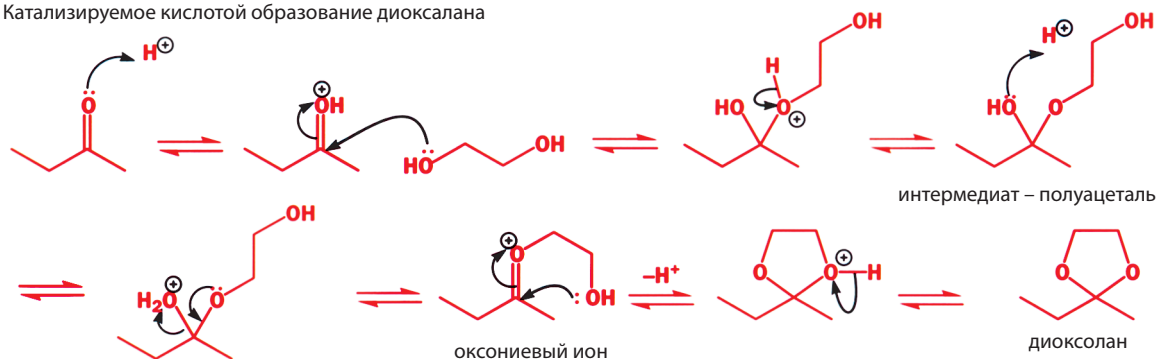


Ацетали, о которых шла речь выше, образовывались при реакции двух молекул спирта с одной молекулой карбонильного соединения. Не менее важны и циклические ацетали, которые получаются при взаимодействии карбонильного соединения с одной молекулой диола (соединения, содержащего две гидроксильные группы). Если в качестве диола используется этиленгликоль, как в приведенном ниже примере, то образующийся пятичленный циклический ацеталь называется **диоксоланом**.



► Мы надеемся, что вы не пропустили по ошибке стадию образования оксониевого иона!

Катализируемое кислотой образование диоксолана



► Поймите правильно это утверждение. Конечно, образование и гидролиз ацетала – два процесса, протекающие в условиях термодинамического контроля. Здесь мы имеем в виду лишь то, что константа равновесия для гидролиза ацетала, которая представляет собой отношение константы скорости гидролиза к константе скорости его образования, уменьшается, поскольку скорость образования ацетала растет.

Попытайтесь написать механизм этой реакции, не заглядывая в ответ, приведенный ниже. Чтобы облегчить себе решение этой задачи, вспомните механизм образования ациклических ацеталей, который мы уже обсуждали.

Такие циклические ацетали более устойчивы по отношению к гидролизу, чем ациклические, и легче образуются (даже из кетонов). И вновь причиной их более высокой стабильности является энтропийный фактор. При образовании циклического ацетала из двух молекул (кетон и диол) образуются также две молекулы (ацеталь и вода), поэтому в данной реакции отсутствует неблагоприятный энтропийный эффект. Как и в синтезе полуацеталей (см. выше), равновесие сдвигается в сторону образования ацетала, поскольку внутримолекулярные реакции циклизации протекают быстрее, чем аналогичные межмолекулярные процессы.

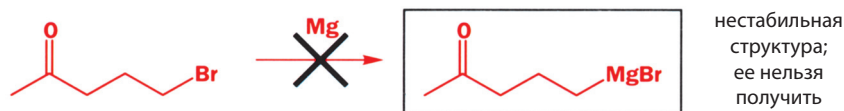
В этой реакции также образуется вода, и ее по-прежнему необходимо удалять. В приведенной выше реакции мы отгоняли воду из реакционной смеси. При использовании диолов такая отгонка не вызывает проблем, поскольку их

температуры кипения выше температуры кипения воды. Например, температура кипения этиленгликоля равна 197 °С. Однако нельзя просто отогнать воду из реакционной смеси, содержащей метанол или этанол, поскольку при этом также отгоняется и спирт! Для удаления воды из реакционной смеси, содержащей только те реагенты, которые кипят при температуре более высокой, чем температура кипения воды, используется специальная **насадка Дина–Старка**.

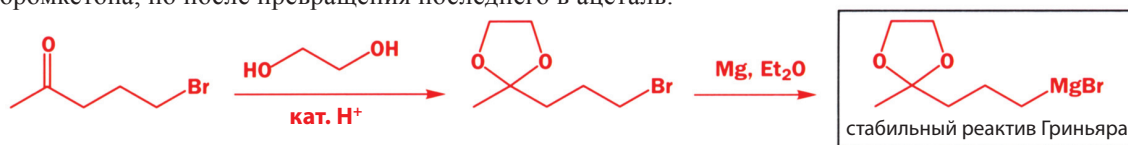
### Ацетали используются для изменения реакционной способности соединения

Почему ацетали столь важны? Они играют важную роль в природе, поскольку многие сахара и их производные представляют собой ацетали и полуацетали. Но они также важны и для химиков-органиков, которые применяют их в качестве *защитных групп*.

Например, для важного синтеза стероидов (соединения этого класса будут рассматриваться в гл. 51, т. 3) необходимо использовать реактив Гриньяра, имеющий в своей структуре карбонильную группу:



Это соединение не может существовать: оно должно реагировать само с собой. Поэтому используется реактив Гриньяра, полученный из того же бромкетона, но после превращения последнего в ацеталь.

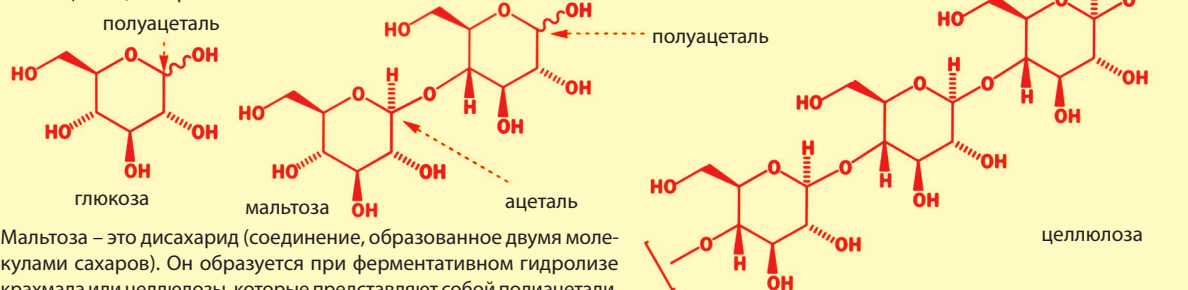


Как мы уже отмечали, ацетали устойчивы к действию оснований и основных нуклеофилов, в том числе и реактивов Гриньяра, поэтому таким путем удается избежать проблемы несовместимости двух присутствующих в молекуле функциональных групп. После того как реактив Гриньяра вступит в реакцию с электрофилом, кетон можно регенерировать гидролизом ацетала в разбавленном растворе кислоты. Ацеталь функционирует здесь как **защитная группа**, поскольку он защищает кетон от атаки реактивом Гриньяра. Защитные группы чрезвычайно важны в органическом синтезе, и они будут подробно рассмотрены в гл. 24 (т. 2).

Защитные группы будут подробно обсуждаться в гл. 24 (т. 2).

### Ацетали в природе

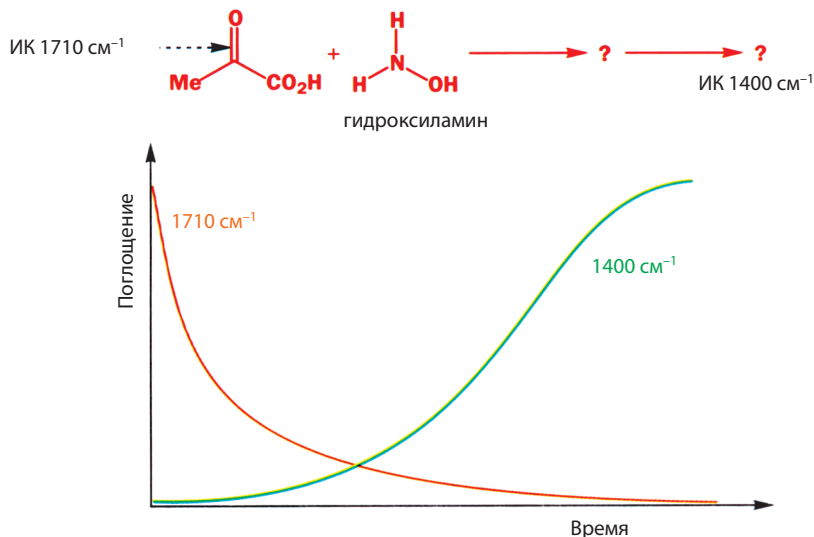
В качестве примера стабильного циклического полуацетала мы уже приводили глюкозу. Глюкоза может реагировать с другой молекулой глюкозы с образованием ацетала, который называют мальтозой.



Мальтоза – это дисахарид (соединение, образованное двумя молекулами сахаров). Он образуется при ферментативном гидролизе крахмала или целлюлозы, которые представляют собой полиацетали, состоящие из связанных в цепочку молекул глюкозы.

## Амины реагируют с карбонильными соединениями

Кетогруппа пировиноградной кислоты (2-оксопропановой кислоты) дает в ИК-спектре полосу поглощения при  $1710\text{ см}^{-1}$ , что типично для кетона. После добавления к раствору пировиноградной кислоты гидроксиламина эта полоса в ИК-спектре постепенно исчезает. Вместо нее появляется новая полоса при  $1400\text{ см}^{-1}$  (рис. 14.1). Что при этом происходит?

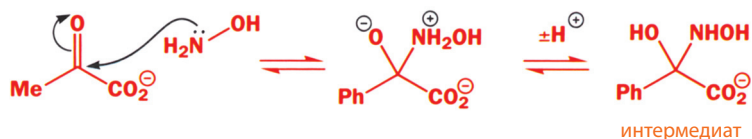


**Рис. 14.1. Контроль за протеканием реакции по ИК-спектрам.**

Похожую диаграмму мы уже встречали в гл. 13, когда обсуждали продукты кинетического и термодинамического контроля (рис. 13.18, с. 454). Чтобы понять, что происходит при добавлении амина к карбонильному соединению, вспомните, что нам уже известно о реакциях карбонильных соединений с нуклеофилами. Вначале гидроксиламин присоединяется к кетону с образованием нестабильного интермедиата, структура которого похожа на структуру полуацетала.

Обратите внимание на то, что к карбонильной группе присоединяется

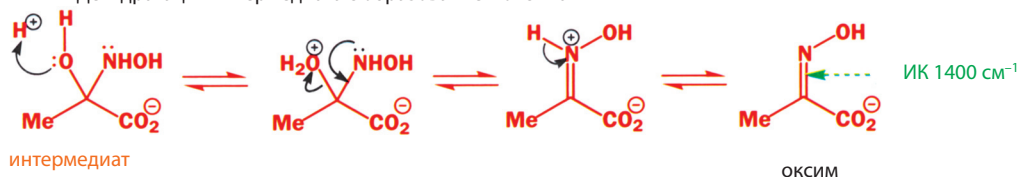
Образование интермедиата



интермедиат

более нуклеофильный атом азота гидроксиламина, а не атом кислорода этой молекулы. Аналогично полуацеталам возникающий интермедиат нестабилен и разлагается с отщеплением воды. Образующийся продукт называют **оксимом**. Именно это соединение, содержащее двойную связь  $C=N$ , ответственно за появление в ИК-спектре полосы поглощения при  $1400\text{ см}^{-1}$ .

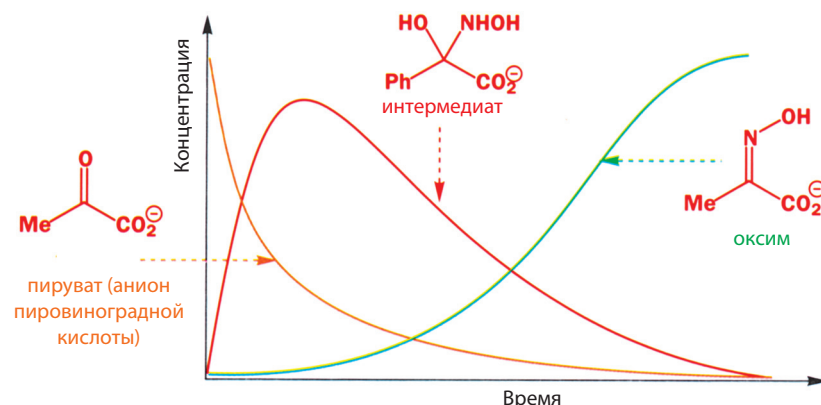
Дегидратация интермедиата с образованием оксима



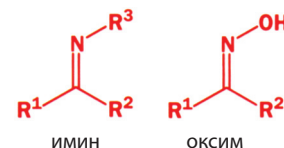
интермедиат

ОКСИМ

Мы можем утверждать, что при получении оксима образуется интермедиат, поскольку поглощение при  $1400\text{ см}^{-1}$  появляется лишь после того, как практически полностью исчезает полоса поглощения при  $1710\text{ см}^{-1}$ . Иначе говоря, подобно тому, что мы видели в гл. 13 (с. 454), образование и разложение интермедиата может быть показано с помощью другой кривой. Разница лишь в том, что интермедиат не содержит двойной связи, и поэтому не имеет полосы поглощения в этой области ИК-спектра (рис. 14.2). Мы еще вернемся к оксима в этой главе.



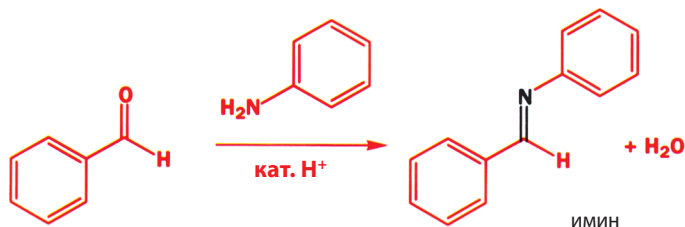
**Рис. 14.2.** Изменение концентраций исходного вещества, интермедиата и продукта в ходе реакции.



### Имины – азотные аналоги карбонильных соединений

Фактически оксимы, образующиеся при взаимодействии кетонов с гидроксиламином, являются представителями более общего класса соединений – **иминов**.

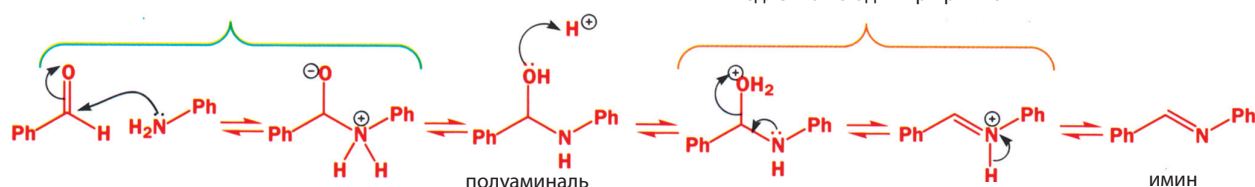
Имины образуются при взаимодействии первичных аминов с альдегидами или кетонами. Примером такой реакции может служить взаимодействие анилина с бензальдегидом.



Поскольку выше мы обсудили механизм образования оксимов, механизм приведенной реакции должен быть вполне очевиден: реакция начинается с атаки амина на карбонильную группу альдегида, что ведет к образованию интермедиата, дегидратация которого приводит к получению имина.

Скоростопределяющая стадия при  $\text{pH} < 4$

необходим кислотный катализ – медленная стадия при  $\text{pH} > 6$



- Образование имина требует присутствия кислотного катализатора.

Обратите внимание на то, что для образования имина обычно требуется кислотный катализатор. В отсутствие катализатора реакция протекает очень медленно, хотя в некоторых случаях она все же идет. Например, оксимы образуются и без катализатора, но в его присутствии реакция образования оксимов протекает намного быстрее. При этом на стадии присоединения кислота не требуется. Более того, протонирование амина означает, что в присутствии сильной кислоты эта стадия будет очень *медленной*. Однако кислота необходима на стадии отщепления воды. В результате образование имина быстрее всего протекает при pH 4–6. При более низких значениях pH слишком большая доля амина, присутствующего в реакционной смеси, оказывается протонированной, поэтому скорость первой стадии оказывается слишком низкой. При более высоких значениях pH концентрация протонов в реакционной смеси оказывается недостаточной, чтобы обеспечить эффективное протонирование уходящей группы OH на стадии дегидратации. Образование имина в этом смысле очень напоминает биологические реакции: быстрее всего оно протекает при значениях pH, близких к нейтральным.



**Рис. 14.3.** Изменение скорости образования имина в зависимости от pH.

Из рис. 14.3 следует, что как увеличение, так и уменьшение значения pH относительно оптимальной величины (5–6) приводит к уменьшению скорости образования имина. При этом значении pH происходит изменение стадии, определяющей скорость реакции. Когда две стадии реакции могут определять ее скорость, суммарная скорость процесса определяется *более медленной* из этих стадий. В гл. 13 мы показали, что типичным примером органической реакции, катализируемой как кислотами, так и основаниями, является гидролиз сложных эфиров. Такая реакция характеризуется минимальной скоростью при нейтральных значениях pH, что также свидетельствует об изменении стадии, определяющей скорость, при переходе от кислой среды к щелочной. Всегда, когда возможны два механизма реакции, реализуется наиболее быстрый из них. Разница между ними очевидна из рис. 14.4.



**Рис. 14.4.** Изменение скорости гидролиза сложного эфира в зависимости от pH.



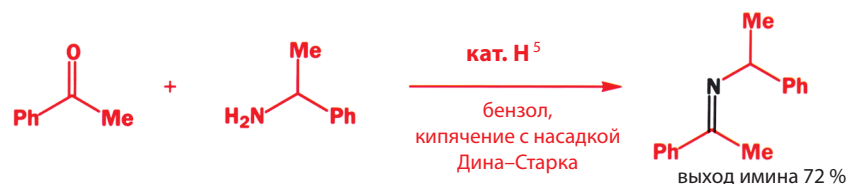
### • Скорости многостадийных реакций

Суммарная скорость многостадийной реакции определяется:

- более быстрым из двух возможных механизмов,
- самой медленной из двух стадий, определяющих скорость.

### Имины обычно неустойчивы и легко гидролизуются

Подобно ацеталам имины нестабильны по отношению к исходным соединениям – карбонильному соединению и амину, поэтому из реакционной смеси необходимо удалять выделяющуюся в ходе реакции воду.

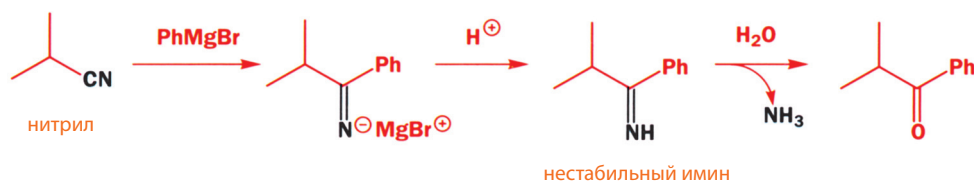


Поскольку этот имин получен из несимметричного кетона, он может, подобно несимметричному алкену, существовать как смесь *E*- и *Z*-изомеров. При получении указанным методом отношение *E*- и *Z*-изомеров в имине равно 8:1. Однако в отличие от геометрических изомеров алкенов изомеры имина обычно нестабильны и быстро превращаются друг в друга даже при комнатной температуре. Напротив, геометрические изомеры оксимов вполне стабильны и их можно выделить в чистом виде.

Имины образуются при взаимодействии альдегидов или кетонов с большинством первичных аминов. Обычно они достаточно устойчивы, если с атомом С или атомом N двойной связи имина соединен ароматический заместитель. Имины, образующиеся при действии на карбонильные соединения аммиака, неустойчивы, но их присутствие в растворе можно обнаружить спектроскопическими методами. Например, имин CH<sub>2</sub>=NH разлагается при температурах выше –80 °С, но PhCH=NH можно обнаружить методом УФ-спектроскопии в смеси бензальдегида и аммиака в метаноле.

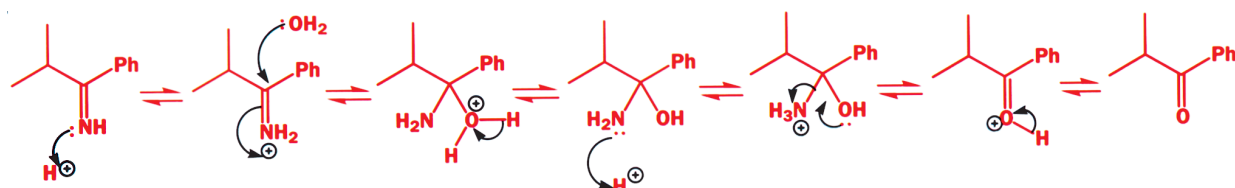


Имины легко гидролизуются с образованием исходного карбонильного соединения и амина в водном растворе кислоты. Более того, за исключением особенно стабильных иминов, которые обсудим ниже, многие имины могут гидролизоваться водой даже в отсутствие кислотного или основного катализатора.



Вы уже встречались с реакцией гидролиза имина в конце гл. 12, где обсуждалось присоединение реактивов Гриньяра к нитрилам. В результате этой реакции образуется имин, который гидролизуется в подкисленном водном растворе с образованием аммиака и кетона.

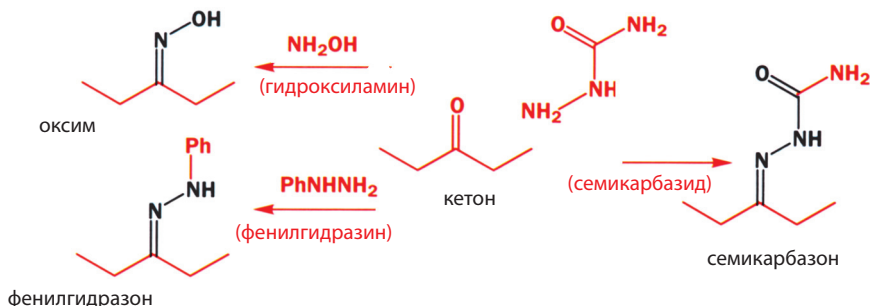
Механизм гидролиза имина:





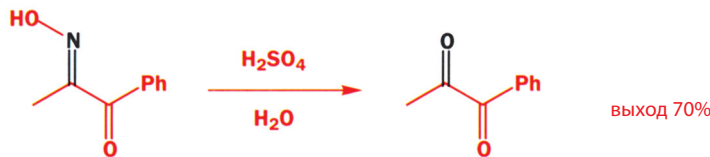
### Некоторые имины устойчивы

Имины, в которых с атомом азота связан заместитель, несущий неподеленную электронную пару, обычно являются стабильными молекулами. В качестве примеров можно привести **оксимы**, **гидразоны** и **семикарбазоны**.



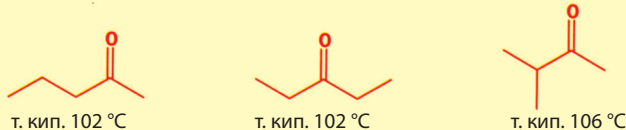
Эти соединения более устойчивы, чем имины, поскольку заместители с неподеленной парой электронов принимают участие в делокализации заряда. Делокализация уменьшает заряд  $\delta^+$  на атоме углерода двойной связи имина и повышает энергию HСМО, что делает ее менее восприимчивой к атаке нуклеофилов.

Гидролиз оксимов, гидразонов и семикарбазонов протекает только при кислотном или основном катализе.

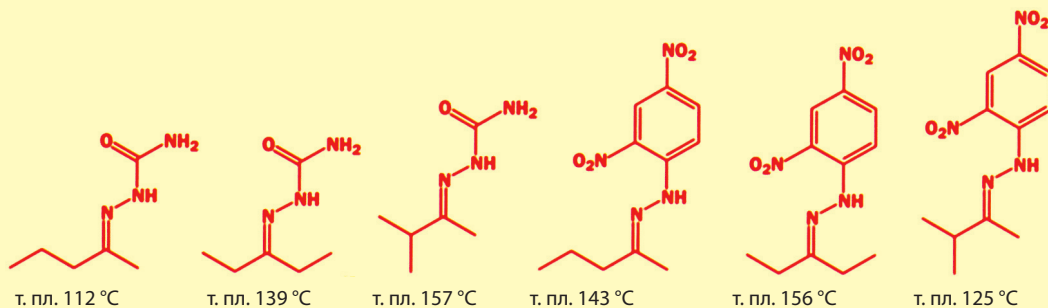


### Немного истории

Поскольку гидразоны и семикарбазоны представляют собой стабильные кристаллические твердые вещества, их использовали для идентификации альдегидов и кетонов. Например, температуры кипения трех представленных ниже изомерных пентанонов очень близки, и до появления метода спектроскопии ЯМР различить их представлялось очень трудной задачей.



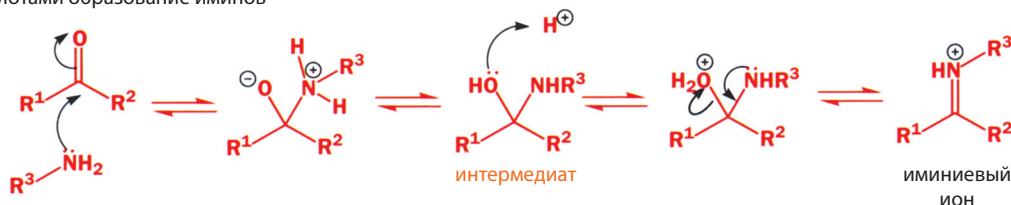
Однако температуры плавления семикарбазонов и 2,4-динитрофенилгидразонов этих соединений заметно различаются. Поэтому получение таких производных кетонов существенно облегчало их идентификацию. Конечно, появление метода ЯМР полностью изменило ситуацию! Однако эти кристаллические производные до сих пор используют для очистки летучих альдегидов, а также для определения их структуры методом рентгеноструктурного анализа.



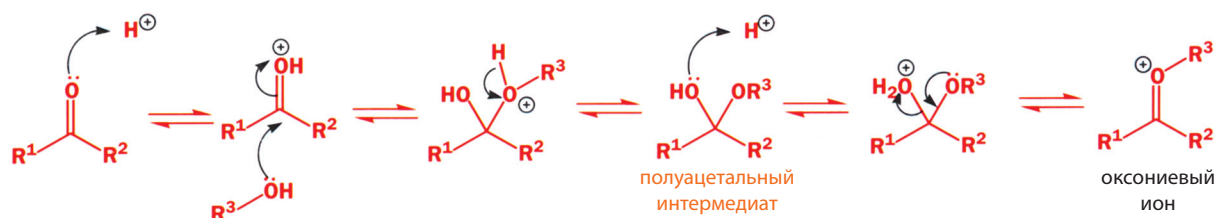
**Иминиевые и оксониевые ионы**

Теперь сравним механизмы образования имина и ацетала. Единственное различие между ними состоит в том, что присоединение амина на первой стадии реакции не требует присутствия кислотного катализатора, в то время как катализатор необходим при присоединении спирта, являющегося более слабым нуклеофилом.

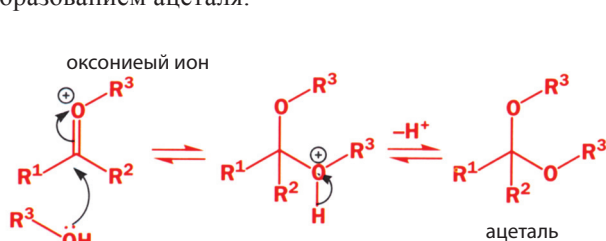
Катализируемое кислотами образование иминов



Катализируемое кислотами образование ацеталей



Вплоть до этого момента два механизма сходны, что подчеркивает близкую аналогию между интермедиатом и полуацеталем, а также между иминиевым и оксониевым ионами. Однако, начиная с этого момента, два механизма отличаются друг от друга, поскольку атом азота иминиевого иона имеет связанный с ним протон, который отсутствует в оксониевом ионе. Следовательно, иминиевый ион может выступать как кислота, отщепляя протон с образованием имина. В то же время оксониевый ион может реагировать только как электрофил, присоединяя вторую молекулу спирта с образованием ацетала.

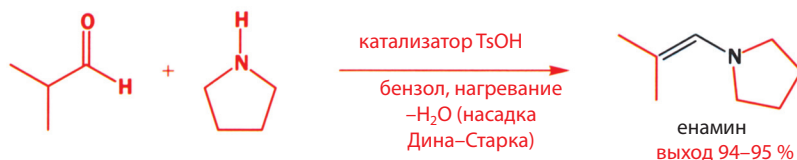


Очевидно, что иминиевые ионы могут реагировать также и как электрофилы, аналогично оксониевым ионам, если в реакционной смеси присутствуют подходящие нуклеофилы. Ниже мы изучим реакции, в которых иминиевый ион реагирует как электрофил. Для начала рассмотрим те реакции, в которых иминиевый ион не может потерять N-H-протон просто потому, что такой протон отсутствует.

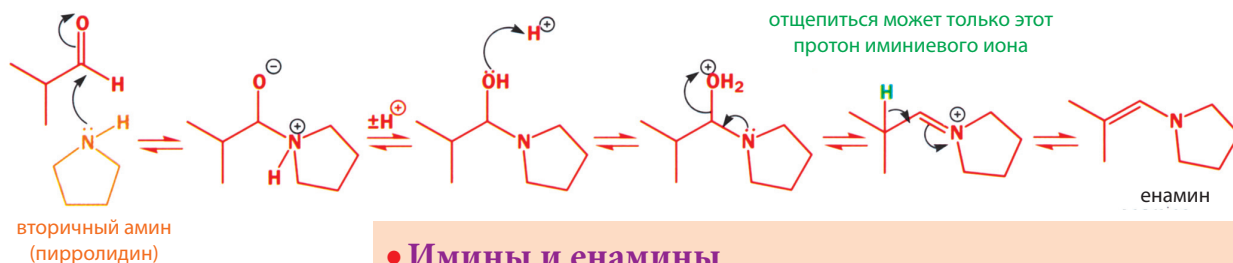
**Вторичные амины реагируют с карбонильными соединениями с образованием енаминов**

Вторичный амин пирролидин реагирует с изомасляным альдегидом в условиях, применяющихся для получения иминов, с образованием **енамина**.

■ Название «енамин» образовано из двух составных частей, которые показывают наличие в молекуле двойной связи C=C (ен) и амино-группы (амин).

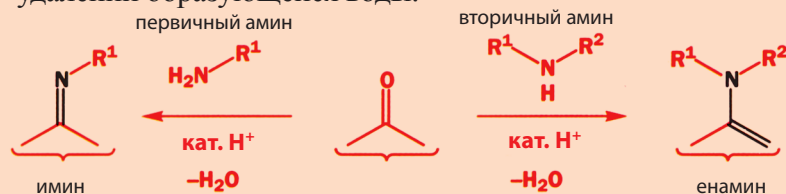


Механизм этой реакции включает те же стадии, что и при получении иминов в реакциях первичных аминов вплоть до образования иминиевого иона. Однако в данном случае иминиевый ион не содержит N–H-протона, который мог бы отщепиться с образованием имина. Поэтому от иона отщепляется C–H-протон, соседний со связью C=N, что приводит к получению енамина. Как и имины, енамины нестабильны в водном растворе кислоты. Мы вернемся к обсуждению соединений этого типа в гл. 21 (т. 2).

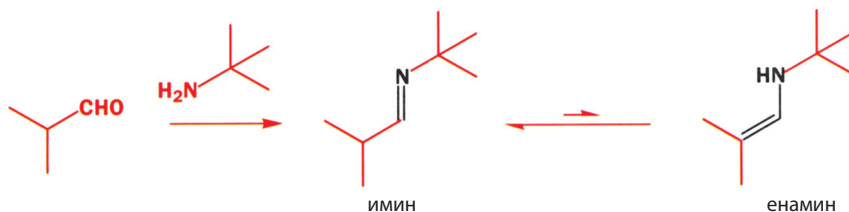


### • Имины и енамины

- Имины образуются в реакциях альдегидов или кетонов с первичными аминами.
- Енамины образуются в реакциях альдегидов или кетонов со вторичными аминами.
- Обе реакции протекают только при катализе кислотой и при удалении образующейся воды.



Енамины первичных аминов и даже аммиака также существуют, но лишь в равновесии с изомерными иминами. Взаимопревращение между имином и енамином представляет собой азотный аналог **енолизации**, которая подробно обсуждается в гл. 21 (т. 2).



### Иминиевые ионы могут реагировать как электрофильные интермедиаты

Выше мы отмечали, что разница в реакционной способности иминиевого и оксониевого ионов обусловлена тем, что иминиевый ион может отщепить

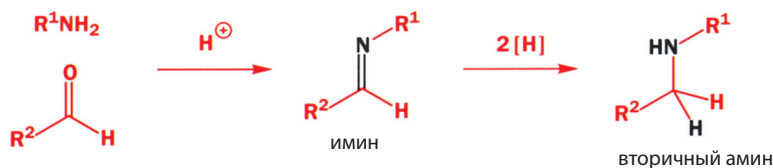
$H^+$  с образованием ими́на или енамина, в то время как оксониевый ион реагирует только как электрофил. Однако иминиевые ионы также могут реагировать как электрофилы, если в реакционной среде присутствуют подходящие нуклеофилы. На самом деле они являются очень хорошими электрофилами и значительно более реакционноспособны, чем карбонильные соединения. Например, иминиевые ионы быстро восстанавливаются мягким восстановителем – цианоборогидридом натрия, с которым карбонильные соединения не взаимодействуют.



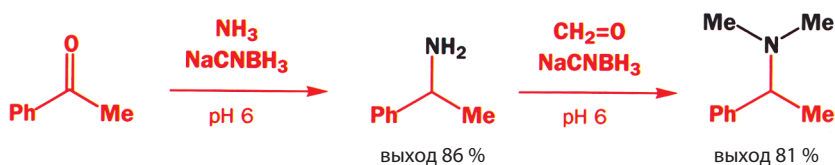
Вместо  $NaCNBH_3$  используют также  $NaBH(OAc)_3$  (триацетоксиборогидрид натрия) – соединение, более безопасное, чем  $NaCNBH_3$ , поскольку при действии сильной кислоты на  $NaCNBH_3$  может выделяться  $HCN$ .

## Амины из иминов: восстановительное аминирование

Полезным способом получения аминов является восстановление иминов (или иминиевых ионов). Суммарный процесс превращения карбонильных соединений в амины называют **восстановительным аминированием**. Это один из немногих методов и при этом, вероятно, лучший метод получения вторичных аминов. Именно с него нужно начинать рассмотрение возможных способов получения того или иного вторичного амина.



Эту реакцию можно осуществить как двухстадийный процесс, если интермедиат достаточно стабилен. Но поскольку многие ими́ны нестабильны, их очень трудно выделить. Следовательно, наиболее общий способ получения вторичных аминов заключается в получении и восстановлении иминов без их выделения. Для этого применяют цианоборогидрид натрия, который селективно восстанавливает иминиевые ионы в присутствии карбонильных соединений. Когда  $NaCNBH_3$  добавляют в реакционную смесь типичной реакции, используемой для получения иминов, он реагирует с продуктом реакции, но не реагирует с исходным карбонильным соединением. Далее приведен пример синтеза амина с помощью трех последовательных реакций восстановительного аминирования.

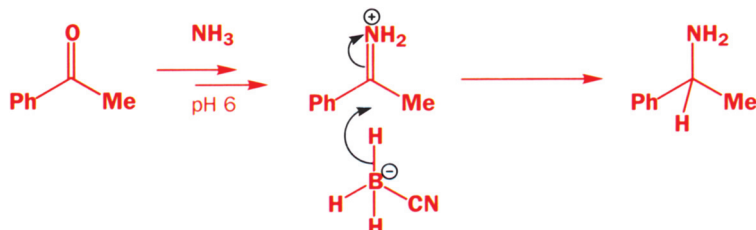


► Цианоборогидрид натрия содержит цианоборогидрид-анион



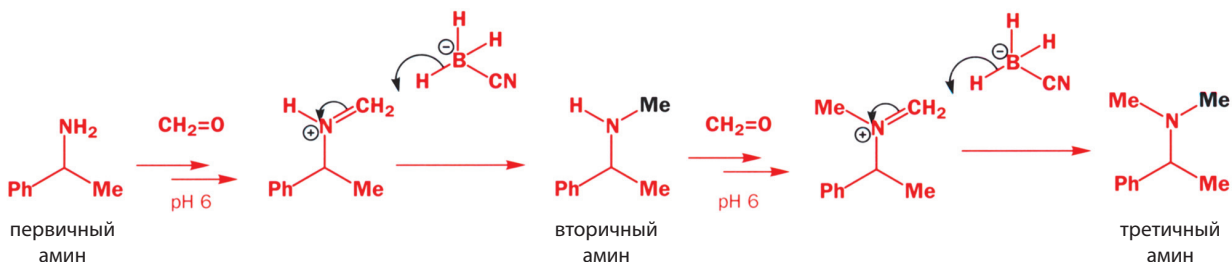
Это «смягченная» версия борогидрида натрия: электроноакцепторная цианогруппа уменьшает легкость переноса гидрид-иона к восстанавливаемому соединению.

На первой стадии реакции кетон и аммиак находятся в равновесии с соответствующим иминем, который при pH 6 частично протонируется с образованием иминиевого иона. Этот иминиевый ион быстро восстанавливается цианоборогидридом до амина. Подобные реакции восстановительного аминирования, когда в качестве амина используется аммиак, часто проводят, применяя в качестве удобного источника аммиака хлорид или ацетат аммония, поскольку при pH 6 аммиак все равно существует преимущественно в протонированной форме.



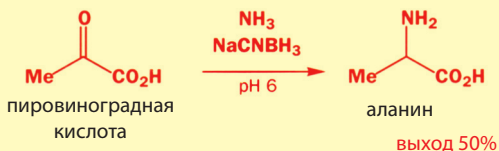
В гл. 27 (т. 2) будет рассмотрена реакция Манниха и вы вновь встретите высокоэлектрофильные иминиевые ионы, образующиеся при взаимодействии аминов с формальдегидом.

На второй стадии синтеза амин и формальдегид реагируют с образованием имина. Этот имин в реакционной смеси частично находится в протонированной форме иминиевого иона, которая и восстанавливается. Формальдегид настолько реакционноспособен, что реагирует и с образовавшимся вторичным амином, давая иминиевый ион, который опять-таки восстанавливается в амин.



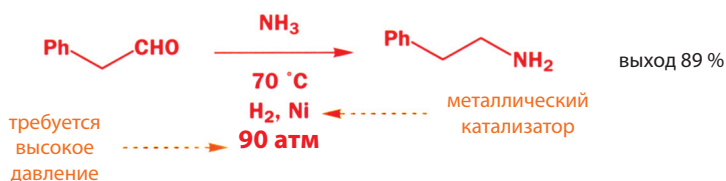
### Синтез аминокислот в живых организмах протекает через образование иминов

Аминокислоту аланин можно получить в лаборатории с умеренным выходом реакцией восстановительного аминирования пировиноградной кислоты. Живые организмы синтезируют аминокислоты из кетокислот по аналогичной реакции, но делают это намного эффективнее. Ключевой стадией является образование имина при взаимодействии пировиноградной кислоты с пиридоксамином (амином, образующимся из витамина B<sub>6</sub>). Природный синтез аланина:



Этот имин (такие имины называют также **основаниями Шиффа**) находится в равновесии с изомерным имином, который может гидролизоваться с образованием пиридоксала и аланина. Конечно, все эти реакции протекают под действием ферментов. По той же схеме, но в обратном направлении, в живых организмах протекает деградация лишних аминокислот, в результате которой пиридоксаль превращается вновь в пиридоксамин. В природе процесс восстановительного аминирования стал использоваться задолго до того, как для этой же цели человек стал применять цианоборогидрид натрия! Мы вернемся к обсуждению этой темы в гл. 50 (т. 3).

Для восстановления имина в присутствии карбонильного соединения кроме метода восстановительного аминирования используется также реакция гидрирования (при действии газообразным водородом в присутствии металлического катализатора).

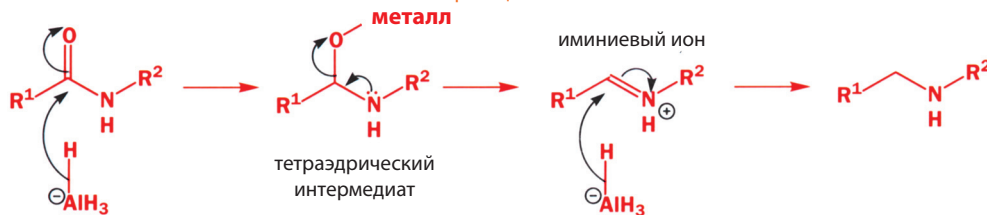


Гидрирование – хороший метод восстановления многих функциональных групп, но обычно восстановить с помощью этого метода карбонильную группу не удастся. В гл. 24 (т. 2) мы более подробно рассмотрим различные восстанавливающие агенты (а также и другие типы реагентов), которые селективно реагируют с одной функциональной группой и не затрагивают другие (**хемоселективность**).

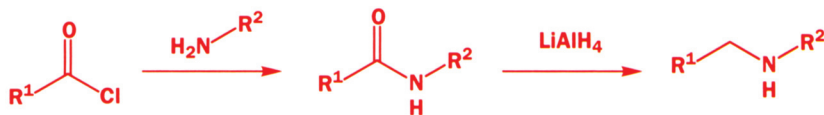
### Алюмогидрид лития восстанавливает амиды в амины

Мы обсудили реакции восстановления иминовых ионов, образующихся из аминов и карбонильных соединений. Иминовые соли также можно получить путем восстановления амидов алюмогидридом лития. Первоначально образующийся при этом тетраэдрический интермедиат превращается в иминовый ион.

металлом может быть алюминий или литий; это не оказывает влияние на механизм реакции



Конечно, иминовый ион – более электрофильная частица, чем исходный амид (карбонильная группа амида проявляет самые слабые электрофильные свойства из всех типов карбонильных групп!), поэтому он легко восстанавливается до вторичного амина. Эту реакцию можно использовать для получения вторичных аминов из первичных аминов и ацилхлоридов.



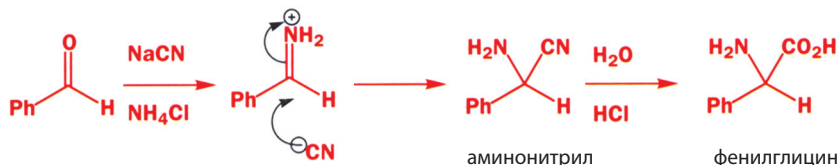
### Цианид-ион атакует иминовые ионы: синтез аминокислот по Штрекеру

Цианид-ион реагирует с иминовыми ионами с образованием α-аминитрилов. Хотя эти соединения сами по себе не представляют большого интереса, простым гидролизом их можно превратить в α-аминокислоты. Этот метод получения аминокислот называют синтезом Штрекера. Конечно,

обычно не имеет смысла получать аминокислоты, которые производятся в живых организмах самой природой, так как их можно экстрагировать после гидролиза пептидов.

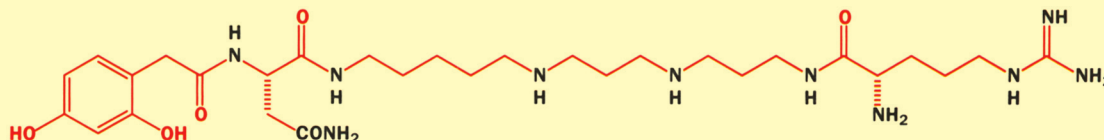
Ниже приведен синтез по Штрекеру фенилглицина – аминокислоты, которая отсутствует в природных белках. В этой реакции цианид-ион реагирует с иминиевым ионом, генерированным на первой стадии реакции, быстрее, чем с исходным бензальдегидом.

Проверьте, можете ли вы написать механизм гидролиза нитрила до карбоновой кислоты. Если вы его подзабыли, напоминаем, что он приведен в гл. 12.

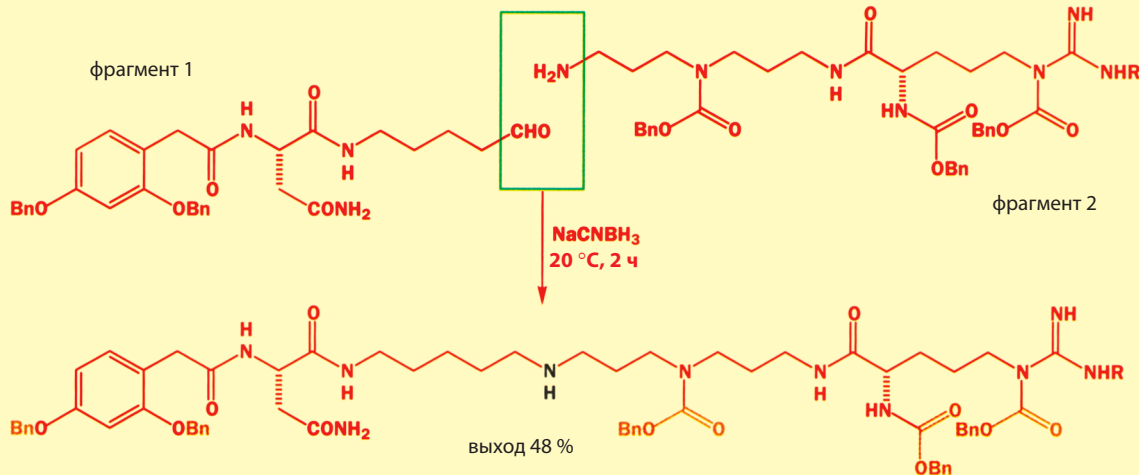


### Синтез токсина паука восстановительным аминированием

Этот токсин паук, плетущий круглую паутину, выделяет с целью парализовать свою добычу.



Поскольку паук производит лишь чрезвычайно малое количество этого соединения, химики из университета в г. Бат решили синтезировать его в лаборатории, чтобы изучить его биологические свойства. Токсин содержит несколько амидных и аминных функциональных групп, и поэтому ученые решили, что лучшим способом синтеза является образование связи между двумя частями молекулы реакцией восстановительного аминирования альдегидной группы одного фрагмента аминогруппой другого.



Структура соединения, полученного в результате такой реакции, почти полностью совпадает со структурой токсина паука и отличается лишь наличием дополнительных групп, выделенных коричневым цветом. Это защитные группы, которые препятствуют протеканию нежелательных побочных реакций с участием других аминогрупп или фенольной группы. Подробнее мы будем обсуждать использование защитных групп в гл. 24 и 25.

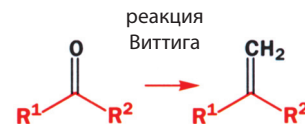
### Преобразование связи C=O в связь C=C: общее представление о реакции Виттига

Обсуждение реакций замещения у карбонильного атома углерода мы закончим, познакомив вас с еще одной реакцией. Это очень важная реакция, и мы еще вернемся к ее обсуждению, в частности в гл. 31 (т. 2). Кроме того,



механизм этой реакции отличается от механизмов большинства других реакций, которые мы уже рассматривали, но все же стоит поговорить о ней здесь, поскольку результатом **реакции Виттига** является превращение связи C=O в связь C=C.

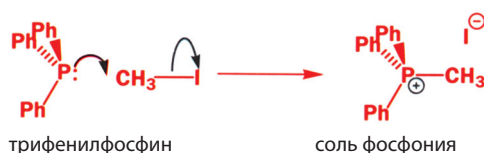
Обычно мы приводим название какой-либо реакции только после ее обсуждения, но в данном случае мы сделали исключение, поскольку реагенты, используемые в этой реакции, весьма необычны и должны быть обсуждены более подробно. Реакция Виттига – это реакция между карбонильным соединением (альдегидом или кетоном) и частицей, которую называют **илидом фосфония**. Илид – это частица, в которой положительный и отрицательный заряды локализованы на соседних атомах. В илиде фосфония положительный заряд локализован на атоме фосфора. Фосфониевые илиды получают из солей фосфония депротонированием их действием сильного основания.



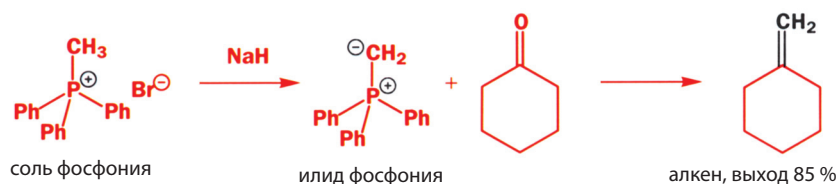
► Реакция Виттига названа так в честь открывшего ее Георга Виттига (1897–1987), лауреата Нобелевской премии 1979 г.



В гл. 5 вы уже встречались с фосфониевой солью при обсуждении реакции между фосфином (трифенилфосфином) и алкилгалогенидом (метилюридом).



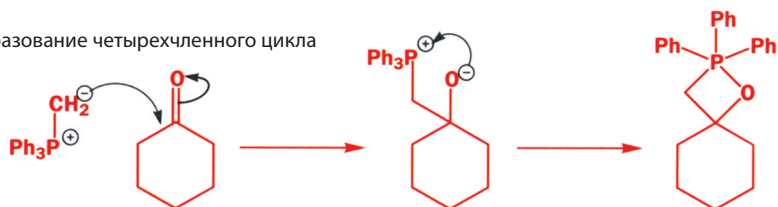
Типичная реакция Виттига начинается с обработки фосфониевой соли гидридом натрия, после чего образовавшийся илид реагирует с карбонильным соединением; алкен образуется с выходом 85 %.



► Гидрид натрия ( $\text{Na}^+\text{H}^-$ ) является основанием, сопряженным  $\text{H}_2$  как кислотой, и имеет  $\text{pK}_a$  примерно 35.

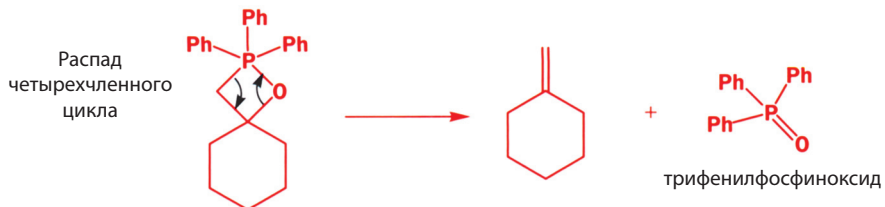
Что можно сказать о механизме этой реакции? Мы уже отмечали, что он заметно отличается от механизмов реакций, рассмотренных ранее в этой главе. В то же время он также начинается с атаки нуклеофила на карбонильный атом углерода. В данном случае нуклеофилом является карбанионная составляющая илида фосфония. В ходе этой реакции образуется отрицательно заряженный атом кислорода, который атакует положительно

Образование четырехчленного цикла



заряженный атом фосфора с образованием четырехчленного цикла, который называют **оксафосфетаном**.

Как и многие другие, этот четырехчленный цикл нестабилен и распадается с образованием двух двойных связей. Этот процесс показан с помощью изогнутых стрелок; в результате циклического процесса образуются алкен и **фосфиноксид**.



Химия некоторых элементов определяется в основном одним их свойством; таким свойством в химии фосфора является его исключительно высокое сродство к кислороду. Энергия связи  $\text{P}=\text{O}$  составляет 575 кДж/моль, это одна из наиболее прочных двойных связей в химии. Поэтому, хотя реакция Виттига обратима, равновесие смещено в сторону продуктов реакции в результате образования этой прочной связи  $\text{P}=\text{O}$ . В отличие от реакций получения ацеталей или иминов в данном процессе тщательный контроль положения равновесия не нужен. Более подробно реакция Виттига обсуждается в гл. 31 (т. 2).

## Выводы

Хотя в этой главе, как и в гл. 12, описано большое число очень разных реакций, но мы надеемся, что вы поняли, что все они протекают по сходным механизмам. Конечно, эти главы не были исчерпывающими, поскольку невозможно обсудить абсолютно все реакции карбонильной группы в подобном учебнике, но, прочитав гл. 6, 9, 12 и 13, вы уверенно напишите механизм любой реакции, включающей атаку нуклеофила на карбонильную группу. Например, попытайтесь написать механизм приведенной ниже реакции:

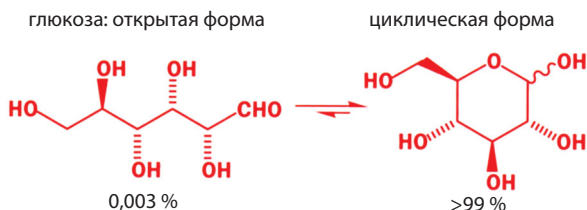


Рассмотрение реакций карбонильных соединений мы продолжим в гл. 21 (т. 2), где расскажем о другой, еще скрытой для нас стороне их характера, об их способности проявлять не только электрофильные, но и нуклеофильные свойства. В гл. 15 мы приведем некоторые дополнительные сведения о спектроскопии ЯМР и уже после этого применим принципы, которые были использованы для объяснения реакций карбонильных соединений, к реакциям замещения у насыщенного атома углерода.

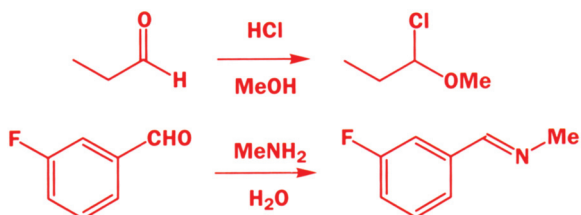
■ *Подсказка.* Посмотрите на положение серы в периодической системе элементов.

## Задачи

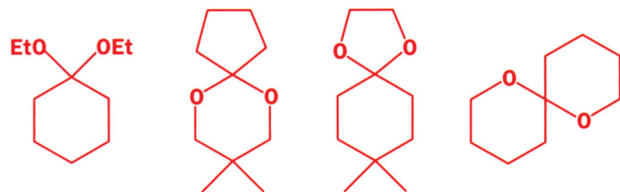
1. Рассматривая превращение открытой формы глюкозы в стабильный полуацеталь, вы, возможно, не сразу сообразите, как происходит эта циклизация. Перенумеруйте атомы углерода в открытой форме и расставьте те же номера в полуацетале, чтобы понять, куда идет каждый атом углерода. Попробуйте теперь написать механизм этой реакции.



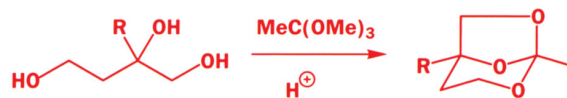
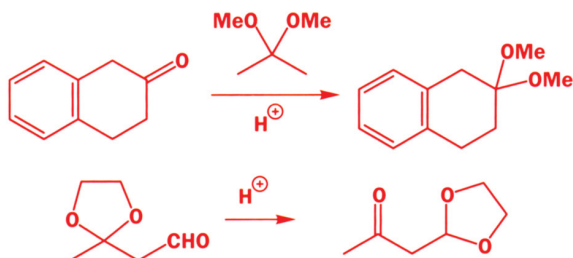
2. Напишите механизмы реакций, включающих отщепление карбонильного атома кислорода:



3. Каждая из приведенных далее молекул является ацеталем, т. е. соединением, образованным из альдегида или кетона и двух молекул спирта. Какие соединения использовались для получения этих ацеталей?

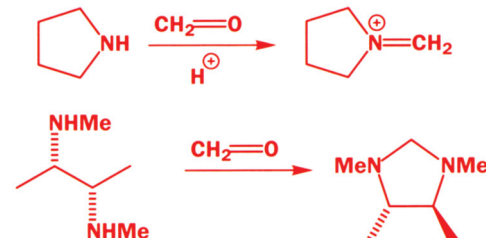


4. Каждая из приведенных далее реакций приводит к образованию ацетала или его близкого аналога, но в первых двух реакциях не используются спирты, а в третьей нет исходного карбонильного соединения. Как образуются эти ацетали?



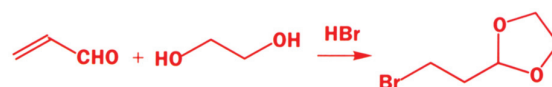
В первой и третьей реакциях, для того чтобы реакция протекала нацело, требуется отгонять из реакционной смеси некоторое (в каждой реакции свое) соединение. Определите эти соединения. Почему такая отгонка необходима? Почему во втором случае реакция протекает в прямом, а не в обратном направлении?

5. Предложите механизм двух приведенных ниже реакций простейшего из альдегидов, формальдегида (метанала,  $\text{CH}_2=\text{O}$ ).

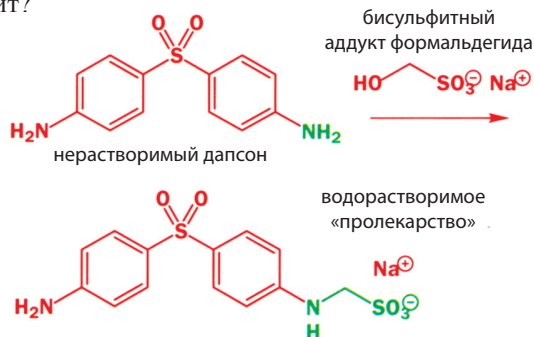


Прокомментируйте стереохимию продукта во второй реакции.

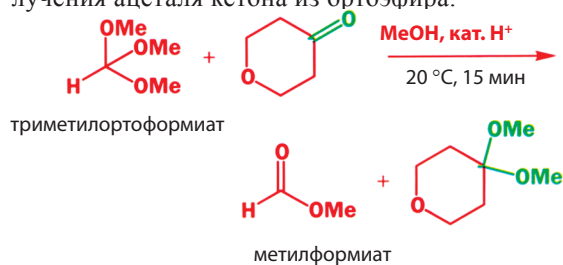
6. Предложите механизм приведенной ниже реакции. Эта реакция впервые была описана в гл. 3, где мы на основании анализа спектров доказали образование соединения неожиданного строения, но не пытались написать механизм этой реакции.



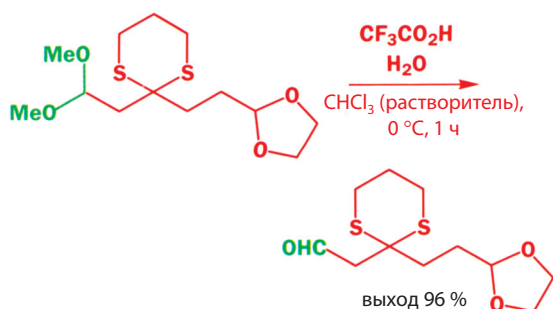
7. В гл. 6 мы описали, как дапсон (лекарство против проказы) можно сделать растворимым в воде превращением его в бисульфитное производное. Сейчас, после прочтения гл. 14, вы можете написать механизм этой реакции. Аддукт называют «пролекарство», поскольку он образует дапсон внутри организма человека. Как это происходит?



8. Предложите детальный механизм ацетального обмена, использовавшегося в этой главе для получения ацетала кетона из ортоэфира.

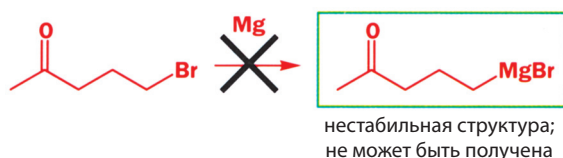


9. В разделе, посвященном циклическим ацеталам, мы привели эту реакцию:

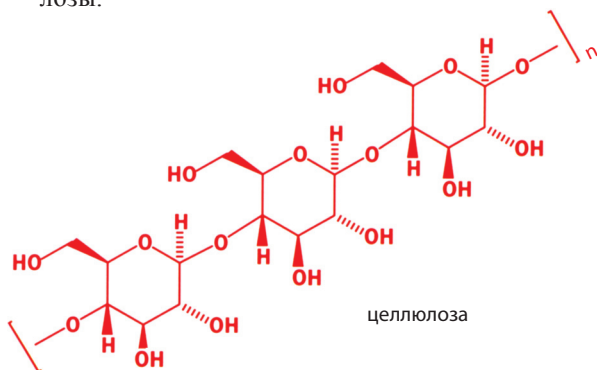


Какие две функциональные группы не затрагиваются в этой реакции? Как можно провести гидролиз этих групп?

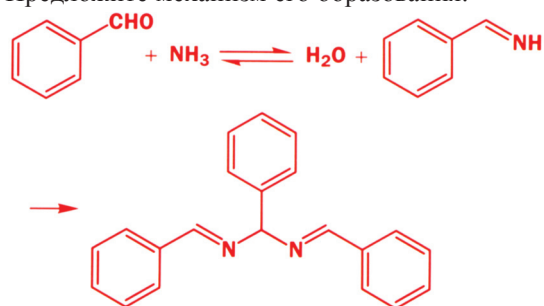
10. Что произойдет при попытке получить показанный ниже незащищенный реактив Гриньяра?



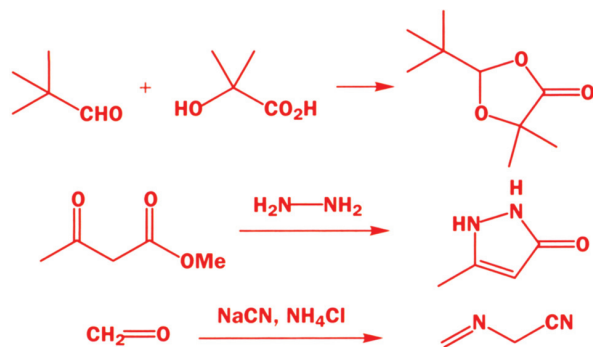
11. Найдите ацетальные группы в молекуле целлюлозы.



12. В данной главе обсуждалась реакция между бензальдегидом и аммиаком, в результате которой все же можно выделить стабильный продукт. Предложите механизм его образования.



13. Предложите механизмы приведенных ниже реакций:



14. Предложите механизм приведенной ниже реакции:



## Возвращаясь к прочитанному

- Масс-спектрометрия (гл.3)
- Инфракрасная спектроскопия (гл.3)
- ЯМР  $^{13}\text{C}$  (гл.3)
- ЯМР  $^1\text{H}$  (гл. 11)

## Обсуждаемые проблемы

- Как спектроскопия объясняет реакции группы  $\text{C}=\text{O}$
- Спектроскопия о реакционной способности и продуктах реакций сопряженных связей  $\text{C}=\text{C}$  и  $\text{C}=\text{O}$
- Спектроскопия о размерах циклов
- Спектроскопия и установление структур неизвестных соединений
- Руководство по установлению структуры неизвестных соединений

## Заглядывая вперед

- Заключительный обзор спектроскопических методов, включающий информацию о стереохимии молекул (гл. 32)
- Спектроскопия является неотъемлемым инструментом органической химии, к которому мы будем обращаться во всех оставшихся главах.

Это первая из двух обзорных глав по совместному использованию спектроскопических методов. В гл. 32 мы займемся полной идентификацией органических соединений, включая жизненно важные аспекты стереохимии, представленные в гл. 16 и 19. В данной главе мы объединим некоторые из введенных в предыдущих главах идей, касающихся спектроскопии и механизмов реакций, и покажем их взаимосвязь. Рассказав о содержании главы, двинемся дальше.

## Три задачи данной главы

1. С единых позиций рассмотреть методы определения структуры, с которыми мы встретились в гл. 3 и 11, расширить и углубить наши знания о них и рассмотреть взаимоотношения между ними.
2. Показать, как можно при совместном использовании этих методов определять структуру неизвестных молекул.
3. Привести полезные таблицы данных, необходимых для решения задач по определению структуры.

Основные таблицы помещены в конце главы, чтобы к ним было удобнее обращаться при решении задач. Читатель может знакомиться с данными этих таблиц, а также таблиц в тексте по мере изучения материала настоящей главы.

Задачи 1 и 2 из числа перечисленных выше мы будем решать одновременно и сначала рассмотрим взаимосвязь между химическим поведением и спектральными характеристиками карбонильных соединений (с учетом обсуждения в гл. 12 и 14), решая структурные задачи, а затем перейдем к обсуждению, например, метода ЯМР на разных ядрах для одного и того же соединения, что позволит расширить круг решаемых проблем. Мы надеемся, что задания в каждом разделе помогут вам научиться лучше решать

▶ Напоминаем, что не нужно заучивать численные данные.

структурные задачи. Начнем обсуждение с вопроса, как можно распознать разные классы карбонильных соединений.

### Помогает ли спектроскопия пониманию химии карбонильных соединений?

Как можно понять из постановки вопроса, естественно, помогает! В гл. 12 и 14 завершен систематический обзор химии карбонильных соединений, которая до сих пор была главным предметом нашего обсуждения (см. также гл. 6, 9 и 10), поэтому здесь целесообразно на примере этой наиболее важной из всех функциональных групп рассмотреть совместно химию и спектроскопию.

Мы разделили карбонильные соединения на две главные группы:

1. альдегиды ( $\text{RCHO}$ ) и кетоны ( $\text{R}^1\text{COR}^2$ ),
2. кислоты ( $\text{RCO}_2\text{H}$ ) и их производные (перечислены в порядке уменьшения реакционной способности)
  - хлорангидриды ( $\text{RCOCl}$ )
  - ангидриды ( $\text{RCO}_2\text{COR}$ )
  - сложные эфиры ( $\text{R}^1\text{CO}_2\text{R}^2$ )
  - амиды ( $\text{RCONH}_2$ ,  $\text{R}^1\text{CONMe}_2$  и т. д.)

Какие спектроскопические методы наиболее пригодны для распознавания этих групп? Что помогает отличать альдегиды от кетонов? Что позволяет различать различные производные кислот? Какие спектральные характеристики демонстрируют наиболее тесную связь с химией карбонильной группы? Эти вопросы мы обсудим далее.

#### *Как отличить альдегиды и кетоны от производных кислот*

Наиболее надежным и достоверным для решения этой задачи является метод спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  (табл. 15.1).

#### • Методом спектроскопии ЯМР $^{13}\text{C}$ можно отличить производные кислот от альдегидов и кетонов

Атомы углерода альдегидных и кетонных групп дают сигналы в области около 200 м. д., в то время как производные кислот обычно дают сигналы около 175 м. д.

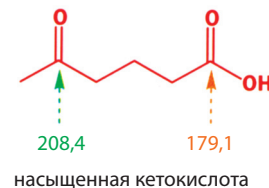
**Таблица 15.1. Химические сдвиги карбонильных групп в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$**

Карбонильная группа	$\delta_{\text{C}}$ , м. д.
Альдегиды	195–205
Кетоны	195–215
Кислоты	170–185
Хлорангидриды	165–170
Ангидриды кислот	165–170
Сложные эфиры	165–175
Амиды	165–175

Не имеет большого значения, является ли соединение циклическим, ненасыщенным или в нем имеются ароматические заместители – в их спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналы карбонильного углерода проявляются примерно в одной

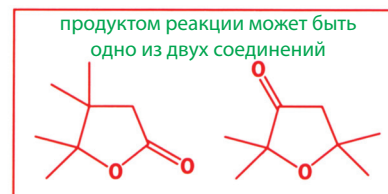
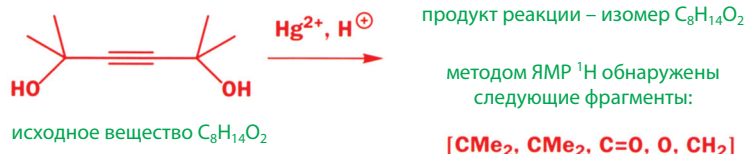


и той же области. На следующей странице приведен ряд примеров, которые мы здесь обсудим. Во-первых, посмотрим на химические сдвиги помеченных стрелками карбонильных групп в каждой структуре. Сигналы групп C=O альдегидов и кетонов попадают в интервал 191–208 м. д. независимо от структуры, тогда как для всех производных кислот (они действительно очень разные!) сигналы групп C=O проявляются в интервале 164–180 м. д. Эти два набора химических сдвигов не перекрываются и хорошо распознаваемы. Например, отнесение сигналов в спектре показанной на полях насыщенной кетокислоты (5-оксогексановой) достаточно просто.



При решении структурных задач это различие в химических сдвигах сигналов может оказаться принципиальным. Показанный ниже симметричный алкин-диол (2,5-диметил-3-гексин-2,5-диол) циклизуется в кислой среде в присутствии солей Hg(II) в качестве катализатора в соединение, имеющее, по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , показанные структурные фрагменты. Продукт реакции несимметричен, поскольку его молекула содержит две различающиеся группы  $\text{Me}_2\text{C}$ . В дополнение к этому химический сдвиг группы  $\text{CH}_2$  указывает на то, что она находится по соседству с группой C=O, а не с кислородом. Таким образом, либо это циклический сложный эфир<sup>1)</sup>, либо кетон. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеется сигнал 218,8 м. д., поэтому, без сомнения, правильной является вторая структура.

Реакция, дающая неизвестный продукт



### Простой способ отличить альдегиды от кетонов по спектрам ЯМР $^1\text{H}$

Сначала рассмотрим две функциональные группы – альдегидную и кетонную. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  два альдегида имеют меньшие сдвиги карбонильных атомов углерода, чем два кетона, но различия слишком малы, чтобы на их основании производить надежное отнесение структур. Характеристический сигнал протона группы CHO в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  находится в области 9–10 м. д. Альдегиды и кетоны можно обнаружить по сдвигам C=O в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , а затем отличить друг от друга по спектру ЯМР  $^1\text{H}$ .

#### • Химические сдвиги альдегидных протонов характеристичны

Сигналы в области 9–10 м. д. обычно указывают на присутствие альдегида.

■ На этом этапе механизм реакции для нас не имеет значения. Важнее понять возможности спектроскопии для исследования того, что получается в результате прежде, чем возникли предварительные суждения о том, как происходит процесс. Вторая приведенная структура более приемлема по химическим соображениям, так как ее углеродный скелет такой же, как в исходном соединении.

### Идентификация производных кислот методом ЯМР $^{13}\text{C}$ затруднена

Теперь познакомимся с другими примерами на с. 494. Там показаны четыре важные для биологии и медицины органические кислоты. Химические сдвиги их групп C=O в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  заметно различаются (так же как они отличаются от сигналов C=O в альдегидах и кетонах).

<sup>1)</sup> Такие соединения называют лактонами. – Прим. ред.



<p><b>Альдегиды</b></p> <p>ароматический альдегид – ванилин</p> <p>сопряженный ненасыщенный альдегид – <i>транс</i>-ретиаль</p>	<p><b>Кетоны</b></p> <p>циклический сопряженный кетон – (–) карвон</p> <p>насыщенный кетон – кетон с запахом малины</p>
<p><b>Кислоты</b></p> <p>насыщенная – липоевая кислота</p> <p>сопряженная – шикимовая кислота</p> <p>ароматическая – салициловая кислота</p>	<p>несопряженная – ибупрофен, 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота</p>
<p><b>Хлорангидриды кислот</b></p> <p>насыщенный – ацетилхлорид</p> <p>сопряженный ненасыщенный</p>	<p><b>Ангидриды</b></p> <p>насыщенный циклический</p> <p>насыщенный мостиковый трициклический</p> <p>ненасыщенный сопряженный циклический – малеиновый ангидрид</p> <p>два сигнала: 169,5; 177,2</p>
<p><b>Сложные эфиры</b></p> <p>сопряженный – метилметакрилат</p> <p>сложный эфир ароматической кислоты – бензокаин</p>	<p><b>Амиды</b></p> <p>простой амид – диметилформамид (ДМФА)</p> <p>тетрапептид – L-Ala-L-Ala-L-Ala-L-Ala</p> <p>четыре сигнала C=O: 168,9; 171,6; 171,8; 173,8</p>

### Альдегиды и кетоны

Ванилин извлекают из стручков ванили (южно-американской орхидеи); он придает характерный ванильный запах, например, мороженому. Ванильную эссенцию делают из синтетического ванилина, вкус которого несколько отличается, поскольку природная ваниль в незначительных количествах содержит другие ароматические вещества. Другой альдегид – ретиаль. Когда вы смотрите на эту структуру, под действием света в сетчатке глаза происходит *цис-транс*-изомеризация ретиналя, возбуждая нервный импульс. (см. также гл. 31). Два приведенных выше кетона – вкусовые добавки. (–)-Карвон – основной компонент (70 %) мятного масла. В гл. 16 вы встретитесь с оптическими изомерами, известными как энантиомеры.

Зеркальный изомер (–)-карвона – (+) карвон – является главным компонентом укропного масла. Эти вещества различаются по вкусу, но имеют одинаковые спектры ЯМР. Подробнее об этом см. гл.16. Кетон с запахом малины в значительной степени обуславливает вкус и запах ягод малины, его добавляют в некоторые десерты. Сигнал связанного с группой OH углерода в ароматическом кольце имеет химический сдвиг 154,3 м. д. (в интервале 100–150 м. д., так как ненасыщенный углерод соединен с атомом кислорода) и его невозможно спутать с сигналом кетона при 208,8 м. д. Сигналы групп C=O обоих кетонов имеют химические сдвиги около 200 м. д., и в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствуют сигналы при  $\delta > 8$ .

### Производные кислот

Липоевая кислота участвует в окислительно-восстановительных реакциях за счет наличия в ее молекуле связи S–S (гл. 50, т. 3), шикимовая кислота является интермедиатом в биосинтезе соединений с ароматическими кольцами, таких как фенилаланин (гл. 49, т. 3). Этиловый эфир салициловой кислоты (аспирин), подобно ибупрофену, является болеутоляющим и жаропонижающим средством.

Хлорангидрид ацетилхлорид широко используется для синтеза сложных эфиров уксусной кислоты. Вы уже познакомились с его реакциями в гл. 12. Примеры реакций других хлорангидридов см. в гл. 11. Три циклических ангидрида, выбранных в качестве примеров, связаны с важной реакцией (реакция Дильса–Альдера), с которой вы познакомитесь в гл. 35, т. 3.

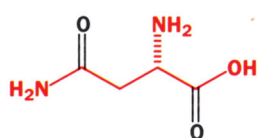
Сложный эфир метилметакрилат – продукт многотоннажного производства. При полимеризации этого мономера (гл. 52, т. 3) получается перспекс – жесткий прозрачный пластик для окон и прозрачных крыш. Сложный эфир бензокаин широко применяется в медицинской практике для местного обезболивания при небольших операциях.

Один из амидов – хорошо известный ДМФА, а другой – тетрапептид, в молекуле которого имеется одна карбоксильная группа на конце цепи (терминальный углерод, см. гл. 52) и три амидные группы. Хотя четыре образующих данный пептид

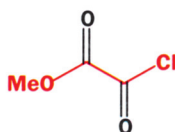
аминокислотных остатка идентичны (аланин, сокращенно Ala), в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  надежно наблюдаются четыре сигнала групп  $\text{C}=\text{O}$ , положение которых изменяется в зависимости от расстояния от конца цепи.

Пять соединений (два хлорангидрида кислот и три ангидрида) – очень реакционноспособные производные кислот, а четыре (сложные эфиры и амиды) обладают низкой реакционной способностью; химические сдвиги их групп  $\text{C}=\text{O}$  попадают в одну область. Отсюда ясно, что химический сдвиг группы  $\text{C}=\text{O}$  – не лучший критерий для оценки реакционной способности.

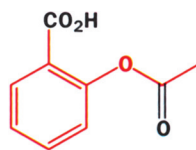
Почему метод спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  не различает эти типы производных кислот? Из представленных примеров видно, что между карбоновыми кислотами имеется больше различий, чем между различными классами их производных. Это станет еще более очевидным, если рассмотреть некоторые бифункциональные соединения. Сможете ли вы отнести эти сигналы в их спектрах?



аминокислота  
(аспарагин)  
177,1; 176,1



сложный эфир/хлор-  
ангидрид кислоты  
156,1; 160,9



кислота/сложный эфир  
(аспирин)  
165,6; 158,9

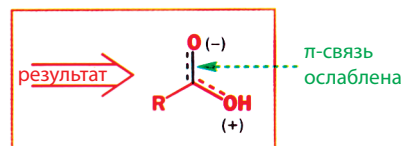
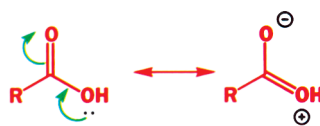
Нет, вы не смогли, и мы не можем. В каждом случае различие между карбонильными сигналами составляет лишь несколько миллионных долей. Хотя хлорангидриды кислот являются крайне реакционноспособными соединениями по сравнению со сложными эфирами или амидами, дефицит электронной плотности на карбонильном углероде, с которым связано дезэкранирование в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , очевидно, не отражает это. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  надежно различает производные кислот от альдегидов и кетонов, но не может установить разницу между очень реакционноспособной группой (например, в хлорангидриде) и очень пассивной группой (например, в амиде). Так как же нам различать производные кислот?

## Лучший метод распознавания производных кислот – ИК-спектроскопия

Самым надежным является различие в частотах валентных колебаний группы  $\text{C}=\text{O}$ , проявляющихся в ИК-спектре. Мы обсуждали этот вопрос в гл. 12 (с. 399) и отметили конкуренцию двух эффектов: подачи электронов на группу  $\text{C}=\text{O}$  за счет сопряжения неподеленных электронных пар групп  $\text{OCOR}$ ,  $\text{OR}$  или  $\text{NH}_2$  с двойной связью  $\text{C}=\text{O}$  и смещения электронной плотности в противоположном направлении за счет индуктивного эффекта электроотрицательного заместителя. Сопряжение увеличивает электронную плотность на разрыхляющей  $\pi^*$ -орбитали  $\pi$ -связи, удлиняет эту связь и делает более слабой. Связь  $\text{C}=\text{O}$  становится похожей на простую, и частота ее валентных колебаний смещается к области валентных колебаний одинарных связей, т. е. *понижается*. А индуктивный эффект понижает электронную плотность на  $\pi$ -орбитали группы  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\pi$ -связь укорачивается и становится прочнее. Степень двоевязности увеличивается, и частота валентных колебаний *смещается в высокочастотную область*.

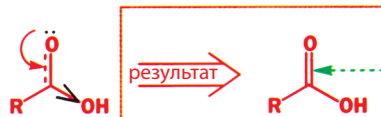
■ Чтобы вспомнить, в чем состоит различие между сопряжением и индуктивным эффектом, см. гл.8, с. 274–276.

Сопряжение удлиняет  
и ослабляет связь C=O



частота валентных колебаний  
C=O понижается

Индуктивный эффект  
укорачивает и усиливает  
связь C=O



частота валентных колебаний  
C=O повышается

степень двоевязности  
π-связи восстанавливается

Результат конкуренции этих эффектов зависит от типа заместителя. Хлор – слабый донор неподеленной электронной пары (его неподеленные пары занимают  $3p$ -орбитали большого размера, которые слабо перекрываются с  $2p$ -орбиталями углерода), но в то же время столь сильный акцептор, что частота валентных колебаний C=O в хлорангидридах почти попадает в область валентных колебаний тройных связей<sup>1)</sup>. В ангидридах атом кислорода находится между двумя карбонильными группами. Его индуктивный эффект также очень силен, а способность участвовать в сопряжении невелика, поскольку неподеленные электронные пары с двух сторон притягиваются двумя карбонилами. В сложных эфирах сильный индуктивный эффект кислорода в заметной степени уравнивается более сильным эффектом сопряжения, поскольку в нем участвует  $2p$ -орбиталь кислорода, сильно перекрывающаяся с  $\pi^*$ -орбиталью группы C=O. Наконец, в амидах доминирует сопряжение, так как азот – гораздо более сильный донор электронов, чем электроотрицательный кислород.

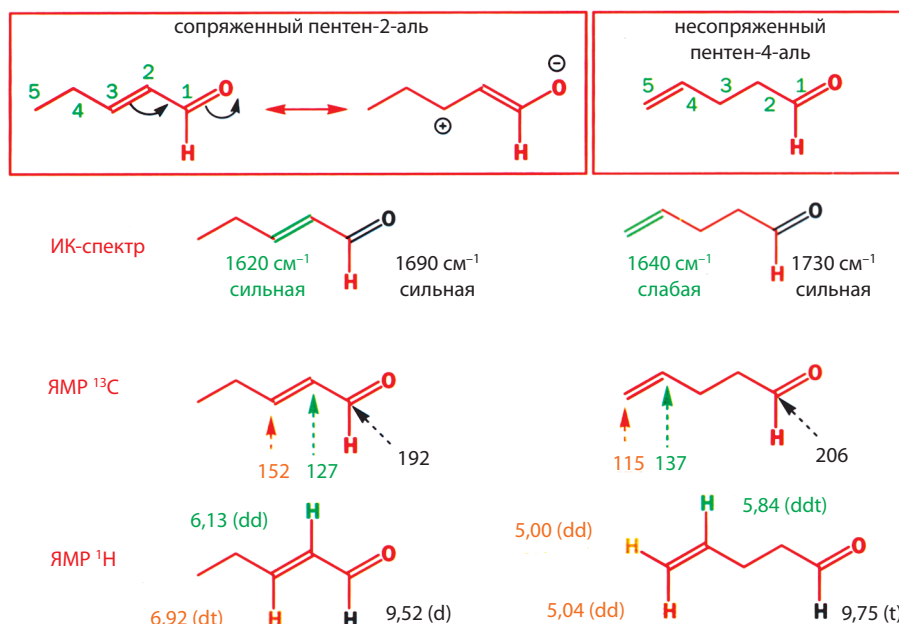
Хлорангидриды кислот	Ангидриды	Сложные эфиры	Амиды
преобладает индуктивный эффект, $1815\text{ см}^{-1}$	конкурентное оття- гивание свободной электронной пары, индуктивный эффект преобладает, две полосы $\sim 1790$ и $1810\text{ см}^{-1}$	индуктивный эффект несколько преобла- дает, $1745\text{ см}^{-1}$	значительно преоб- ладает сопряжение, $\sim 1650\text{ см}^{-1}$

▶ В ангидридах возникают две полосы, соответствующие симметричным и антисимметричным валентным колебаниям двух групп C=O.

### Сопряжение с кратными связями и неподеленными электронными парами также влияет на частоты валентных колебаний C=O

Посмотрим, как сопряжение проявляется в том случае, когда карбонил сопряжен не с неподеленной электронной парой, а с кратной связью. Это придаст концепции более общий характер и позволит ее применить не только к кислотам, но также к альдегидам и кетонам. Как узнать, есть ли сопряжение в ненасыщенном карбонильном соединении? Сравним два ненасыщенных альдегида.

<sup>1)</sup> Валентные колебания тройных связей C≡C находятся в области  $2190\text{--}2260\text{ см}^{-1}$ . – Прим. перев.



В гл. 10 мы обсудили влияние сопряжения на реакционную способность, а здесь мы видим, как оно отражается в спектроскопических параметрах.

Ключевым различием является понижение частоты валентных колебаний C=O на 40 см<sup>-1</sup> и увеличение интенсивности соответствующих полос в ИК-спектре при сопряжении. В спектре ЯМР <sup>13</sup>С сигнал C-3 в сопряженном энале смещается из области алкенов в карбонильную область, указывая на то, что этот атом углерода должен быть электронодефицитным. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н появляется много эффектов, но смещение сигнала алкенильных протонов, особенно при C-3 (опять!), в слабое поле, вероятно, является самым полезным.

Поскольку частоты карбонильных групп ведут себя предсказуемым образом, можно составить полезную корреляционную диаграмму с учетом трех факторов. Два из них – сопряжение (понижение частоты) и индуктивный эффект (повышение частоты) – мы уже обсудили. Третьим фактором является влияние малых циклов, и далее мы рассмотрим его подробнее.

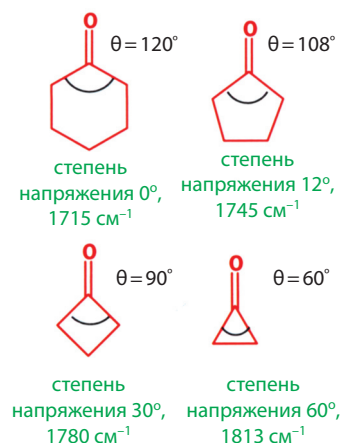
## Малые циклы: высокое внутрициклическое напряжение и более высокий s-характер орбиталей экзоциклических связей

Только в шестичленных циклических кетонах угол между связями C=O и C–C составляет точно 120°. «Напряжение» в малых циклах возникает вследствие того, что размер цикла вынуждает орбитали перекрываться при углах, которые меньше идеального.

В четырехчленных циклах угол при вершине составляет 90°, и величину напряжения при карбонильной группе характеризует угол 120° – 90° = 30°. Влияние такого напряжения в пяти-, четырех- и трехчленных циклах показано на полях.

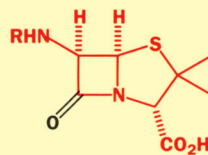
Почему увеличиваются частоты колебаний карбонильной группы с ростом напряжения цикла? Очевидно, что происходит укорочение и усиление связи C=O, поскольку ее частота смещается в область частот валентных колебаний тройных связей (более высокие частоты), а не в область простых связей (более низкие частоты). В шестичленном кольце sp<sup>2</sup>-орбитали, образующие каркас σ-связей карбонильной группы, могут эффективно перекрываться с

Трехчленный цикл, естественно, плоский, другие – не плоские. Четырехчленное кольцо слегка выгнуто, а пятичленные и особенно шестичленные циклы деформированы в гораздо большей степени. Эти вопросы обсуждаются в гл. 18. С концепцией напряжения в циклических структурах мы уже встречались в гл. 6, где она была использована для объяснения причины легкой гидратации циклопропанов и циклобутанов.

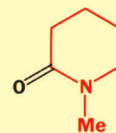


### Частоты валентных колебаний C=O в лактамах

Другим хорошим примером является различие частот валентных колебаний в циклических амидах, или **лактамах**. Пенициллин принадлежит к классу антибиотиков, содержащих четырехчленные циклические амиды, известные как  $\beta$ -лактам. Полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы в этих соединениях смещены от  $1680\text{ см}^{-1}$  для шестичленных лактамов, что и следовало ожидать для ненапряженного амида, в сторону более высоких частот.



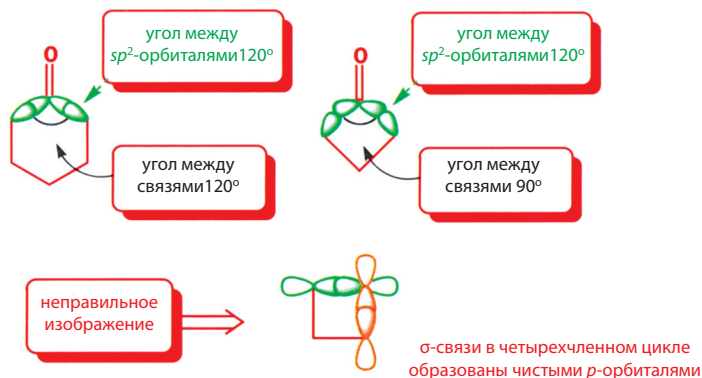
$\beta$ -лактам в пенициллине,  
 $1715\text{ см}^{-1}$



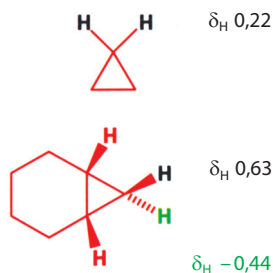
ненапряженный лактам,  
 $1680\text{ см}^{-1}$

$sp^3$ -орбиталями на соседних атомах углерода, потому что направления орбиталей совпадают с направлениями связей. В четырехчленном кольце орбитали направлены не в сторону орбиталей соседнего атома, а наружу, т. е. вне цикла.

Для идеального перекрытия угол между орбиталями должен составлять  $90^\circ$ , как и угол между связями. Теоретически это возможно, когда перекрываются чистые  $p$ -орбитали, а не  $sp^2$ -гибридные.



Но если связи C–C в цикле образуются за счет  $p$ -орбиталей углерода, то для образования  $\sigma$ -связи с кислородом у углерода останется только чистая  $s$ -орбиталь. Этот крайний случай невозможен, поэтому осуществляется компромисс. Несколько больший  $p$ -характер приобретают связи кольца, возможно, что их гибридизация становится  $s^{0.8}p^{3.2}$ , и в той же степени  $\sigma$ -связь кислорода приобретает избыточный  $s$ -характер. Чем больше  $s$ -характер орбитали, тем короче становится связь, поскольку радиус  $s$ -орбитали существенно меньше.



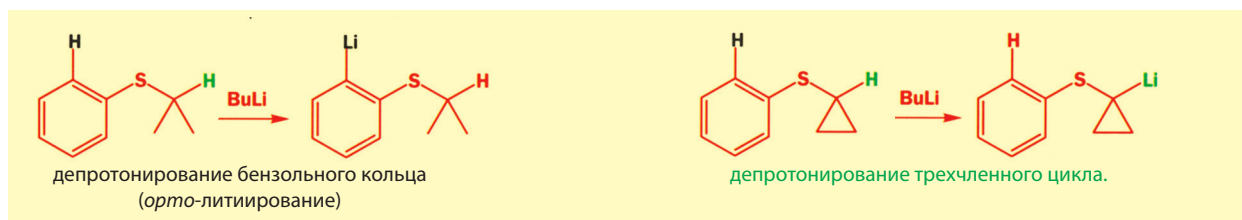
Представление об  $s$ -характере объясняет и влияние размера цикла на химические сдвиги сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ . Атомы водорода, особенно в трехчленных циклах, дают сигналы в неожиданно сильных полях между 0 и 1 м. д. в циклопропанах, вместо 1,3 м. д., ожидаемых для групп  $\text{CH}_2$ , а иногда их сигналы даже появляются при отрицательных значениях  $\delta$ . Высокая доля  $p$ -характера связей в углеродном скелете малых циклов приводит к высокой доле участия  $s$ -орбиталей в образовании связей C–H вне кольца, Это приводит к укорочению связей, росту экранирования и уменьшению  $\delta$ .

### Трехчленные циклы и алкины

Мы уже использовали в гл. 8 те же аргументы для объяснения необычно высокой C–H-кислотности протонов при тройных связях в алкинах и HCN, а в гл. 3 для объяснения значений частот валентных колебаний связей C–H. Как и алкины, трехчленные циклы обычно легко депротонируются основаниями. Здесь приведены для при-

мера два соединения, в которых депротонирование происходит по разным положениям, хотя их структуры различаются только тем, что во втором еще одна связь C–C замыкает трехчленный цикл. В первом соединении протекает *орто*-литиирование, которое мы уже обсуждали в гл. 9.



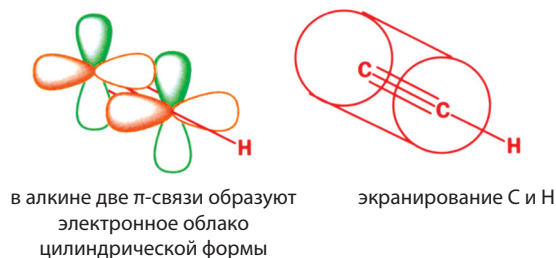


### Спектры ЯМР алкинов имеют общие черты со спектрами малых циклов

Что можно сказать о спектрах ЯМР алкинов? На основании того, что мы уже знаем о связи химического сдвига с кислотностью, можно было бы ожидать, что сигналы протонов при тройной связи в алкинах должны появляться в спектрах ЯМР в довольно слабом поле, поскольку они имеют кислотный характер (гл. 8). Сигналы протонов алкенов обычно лежат в области около 5,5 м. д., а сигнал протона алкина смещается в сторону сильного поля и находится в середине области химических сдвигов протонов при насыщенном углероде около 2–2,5 м. д. Этот весьма значительный сдвиг обусловлен отчасти ростом  $s$ -характера связи C–H, а также отчасти и экранированием  $\pi$ -электронами тройной связи, образующими облако цилиндрической формы без узловой плоскости.

Поэтому и сигналы атомов углерода связи C $\equiv$ C проявляются в более высоком поле, чем ожидается: не в области сигналов связей C=C в алкенах, а около  $\delta_C$  60–80 м. д. Если  $s$ -характер орбитали так сильно сказывается на экранировании, почему же он не влияет на частоту валентных колебаний в ИК-спектрах? На самом деле сильно влияет! Валентные колебания C $\equiv$ C–H проявляются около 3300 см<sup>-1</sup>, как и должно быть для прочной связи C–H. Картина получается вполне согласованная.

В качестве примера рис. 15.1 приведен спектр ЯМР <sup>1</sup>H 3-метоксипропина-1. На основании только интегрирования можно с очевидностью отнести сигнал 1H в самом сильном поле при 2,42 м. д. к протону при тройной связи. Отметим также, что это триплет, а протоны группы OCH<sub>2</sub> дают в спектре дублет. Эта константа ССВ <sup>4</sup>J мала (около 2 Гц), и, хотя геометрия расположения связей не соответствует W-образной, дальние константы такого типа часто наблюдаются в алкинах.



► В гл. 11 на с. 376 вы видели, что W-образная конфигурация связей может приводить к увеличению константы ССВ <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>.

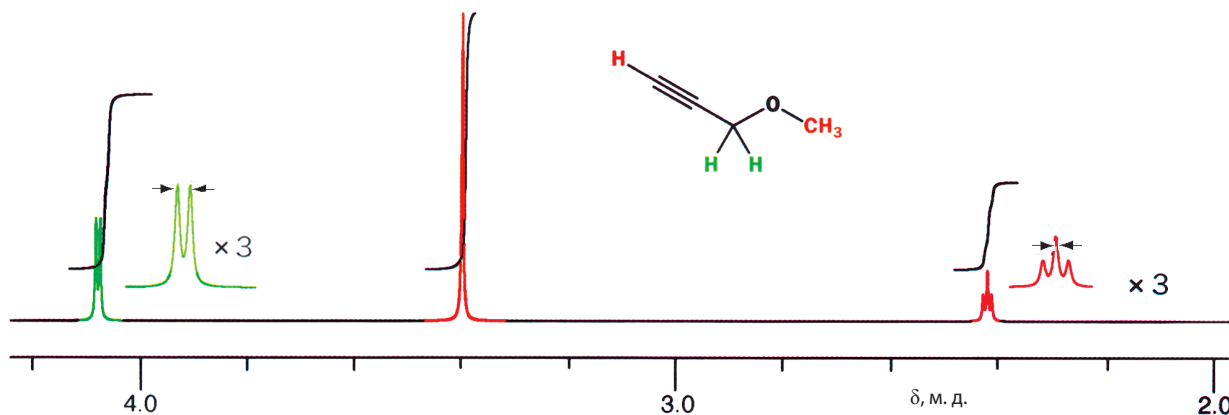
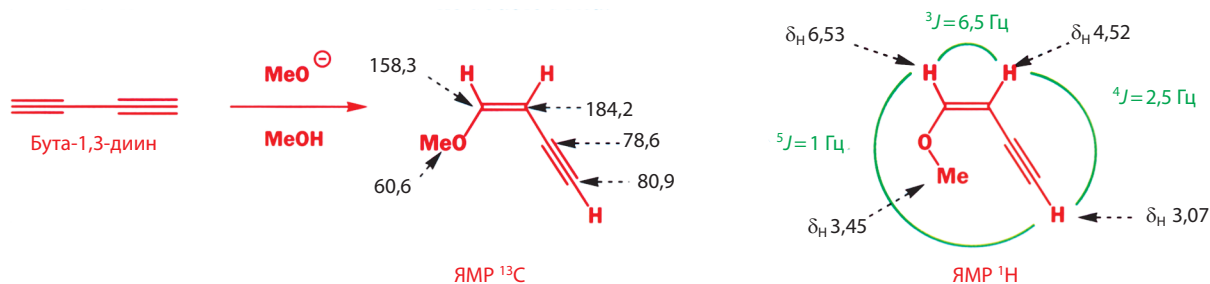


Рис. 15.1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 3-метоксипропина-1 (250 МГц).

Более интересное соединение образуется при катализируемом основанием присоединении метанола к бута-1,3-диину (диацетилену). В нем имеется одна двойная и одна тройная связь, и в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдается более сильное дезэкранирование атомов углерода двойной связи.



Заметим, что двойная связь изображена в *цис*-конфигурации (*Z*). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  константа ССВ между двумя протонами при двойной связи имеет величину 6,5 Гц (она слишком мала для *транс*-взаимодействия, см. с. 269). Как показано на схеме, имеется также дальняя константа взаимодействия ( $^4J=2,5$  Гц) и даже маленькая константа очень дальнего взаимодействия ( $^5J=1$  Гц) между алкиновым и терминальным алкеновым протонами.

## Простой способ оценки частот валентных колебаний C=O в ИК-спектрах

Лучшим способом оценки частот валентных колебаний карбонильной группы в разных соединениях является их сопоставление с частотами для насыщенных кетонов ( $1715\text{ см}^{-1}$ ). Полученные данные обобщены в табл. 15.2.

**Таблица 15.2. Влияние заместителей на частоты валентных колебаний карбонильной группы**

Эффект	Группа	Валентные колебания C=O, $\text{см}^{-1}$	Изменение частоты <sup>а)</sup> , $\text{см}^{-1}$
Индуктивный эффект	Cl	1800	+85
	OCOR	1765, 1815	+50, +100
	OR	1745	+30
	H	1730	+15
Сопряжение	C=C	1685	-30
	арил	1685	-30
	NH <sub>2</sub>	1630	-85
Напряжение цикла	5-членный цикл	1745	+30
	4-членный цикл	1780	+65
	3-членный цикл	1815	+100

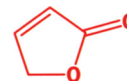
<sup>а)</sup> Разница между частотой валентного колебания группы C=O и частотой валентного колебания группы C=O в типичном насыщенном кетоне.

Уже из данных табл. 15.2 очевидно (для получения более подробной информации читателю рекомендуется обратиться к специальной литературе), что часто встречаются смещения по  $30\text{ см}^{-1}$ . Например, для алкенов и арилов сдвиг равен  $-30\text{ см}^{-1}$ . Инкремент для малых циклов составляет  $35\text{ см}^{-1}$  при уменьшении размера цикла на одно звено (смещения от  $30$  до  $65\text{ см}^{-1}$ , и затем от  $65$  до  $100\text{ см}^{-1}$ ). Самые большие эффекты наблюдаются для Cl и NH<sub>2</sub> которые равны  $+85$  и  $-85\text{ см}^{-1}$



соответственно. Эти эффекты аддитивны. Оценивая частоту валентных колебаний группы C=O для какой-либо структуры, нужно просто добавить к  $1715\text{ см}^{-1}$  или из этого значения вычесть инкременты заместителей, и это даст вполне разумный результат.

Попробуем оценить частоты валентных колебаний C=O в ненасыщенном (и сопряженном) лактоне (циклическом эфире), изображенном на полях. Необходимо добавить  $30\text{ см}^{-1}$  для сложного эфира, вычесть  $30\text{ см}^{-1}$  для двойной связи и добавить  $30\text{ см}^{-1}$  для пятичленного цикла. Два из них взаимно погашаются и остается  $1715 + 30 = 1745\text{ см}^{-1}$ . В действительности соединение поглощает в области  $1740\text{--}1760\text{ см}^{-1}$ . Неплохое согласие.

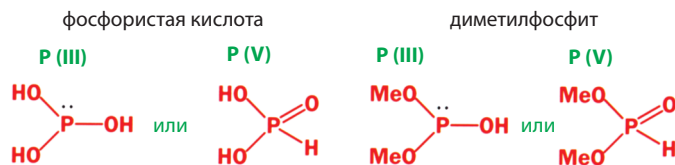


## Гетероядерные константы спин-спинового взаимодействия могут быть очень велики

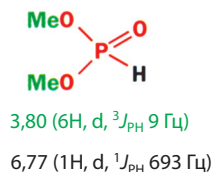
Мы рассмотрели взаимодействие между атомами водорода, и вам может показаться странным, почему ничего не было сказано о спин-спиновом взаимодействии между другими ядрами, имеющими магнитные моменты. Почему в случае  $^{13}\text{C}$  не наблюдается подобных взаимодействий? Ниже мы обсудим не только взаимодействия между ядрами одного типа, такими, как два протона, называемые **гомоядерными**, но и между разными ядрами, такими, как протон и атомы фтора,  $^{13}\text{C}$  или  $^{31}\text{P}$ , называемые **гетероядерными**.

Особенно важны ядра  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$ , так как многие органические соединения содержат эти элементы и, что важно, природное содержание этих изотопов составляет 100 %, а спин каждого из них равен 1/2. Начнем с органических соединений, содержащих только одно из этих ядер, и посмотрим, что происходит в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Атомы  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$  легко найти в молекуле, потому что они взаимодействуют со всеми соседними атомами водорода и углерода. Константы спин-спинового взаимодействия между непосредственно связанными ядрами называют прямыми КССВ и обозначают  $^1J$ ; например, могут наблюдаться  $^1J_{\text{CF}}$  и  $^1J_{\text{PH}}$ . Прямые КССВ могут быть очень большими по величине. Но наблюдаются также константы взаимодействия между ядрами, разделенными двумя и тремя связями, например  $^2J_{\text{CF}}$  или  $^3J_{\text{PH}}$ .

Начнем с простого соединения фосфора – диметилового эфира фосфористой кислоты ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ). По поводу структуры этих кислот и их эфиров имеется неопределенность. Они могут существовать как в виде соединений P(III) с неподеленной парой электронов на фосфоре, так и в виде соединений P(V) с двойной связью P=O.



В спектре диметилфосфита наблюдаются два дублета. Один из них, соответствующий по интенсивности 1H, имеет столь большую КССВ, равную 693 Гц, что на приборе с рабочей частотой 250 МГц две линии этого дублета отстоят друг от друга на целых 2 м. д., и их легко принять за два разных сигнала. Такую огромную величину может иметь только константа  $^1J_{\text{PH}}$ , поэтому в соединении должна присутствовать связь P–H и, следовательно, правильна структура с P(V). Величина расщепления во втором дублете, принадлежащем метильным группам, гораздо меньше, но тоже достаточно большая для взаимодействия через три связи ( $^3J_{\text{PH}} = 9\text{ Гц}$ ).





метилтрифенилфосфонийбромид  
сигнал **ароматических протонов**  
и сигнал при  $\delta_{\text{H}}$  3,25 (3H, d,  $^2J_{\text{PH}}$  18 Гц)

▶ В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  при наличии гетероядерного спин-спинового взаимодействия мы наблюдаем только один дублет. В обычном спектре, где присутствуют только гомоядерные спин-спиновые взаимодействия, если имеется дублет, то должен быть и другой сигнал, по меньшей мере с той же мультиплетностью. Ведь все ССВ проявляются дважды: А взаимодействует с В и точно так же В взаимодействует с А! Если взаимодействие происходит с ядром другого элемента, в данном случае с фосфором, то взаимодействие наблюдается один раз в спектре каждого из ядер. В соли фосфония, которую мы использовали для приготовления реагента Виттига, ядро фосфора и три протона метильной группы образуют спиновую систему  $\text{A}_3\text{P}$  ( $\text{CH}_3\text{—P}$ ): протон А даст в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  дублет, а сигнал атома фосфора в спектре  $^{31}\text{P}$  проявится в виде квадруплета, но в совершенно другом частотном диапазоне.

▶ Обозначение *unco* можно добавить к тривиальным названиям положений заместителей в ароматическом кольце (*орто*, *мета*, *пара*).

А теперь рассмотрим соль фосфония, которую в конце гл. 14 мы использовали в реакции Виттига для превращения альдегидов и кетонов в алкены. В этом случае константа  $^2J_{\text{PH}}$  имеет величину порядка 18 Гц. Структура этого вещества не вызывает сомнений, и мы привели это значение только как наглядную иллюстрацию ССВ с ядрами фосфора. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  также проявляется взаимодействие с фосфором: сигнал углерода метильной группы лежит при  $\delta_{\text{C}}$  10,6 м. д. и имеет вид дублета с  $^1J_{\text{PC}}$  57 Гц, что несколько меньше типичной величины  $^1J_{\text{PH}}$ . Теперь обсудим взаимодействие с  $^{13}\text{C}$ .

### Спин-спиновое взаимодействие в спектрах ЯМР $^{13}\text{C}$

Сначала рассмотрим спин-спиновое взаимодействие углерода с фтором. Фторбензолы служат хорошими примерами, так как они содержат ряд разных взаимодействующих с фтором атомов углерода.

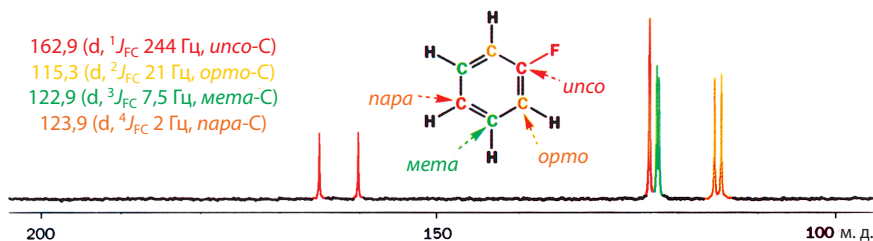


Рис. 15.2. Спин-спиновое взаимодействие в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

Присоединенный непосредственно к фтору атом углерода (*unco*-углерод) имеет очень большую, порядка 250 Гц, величину константы ССВ  $^1J_{\text{CF}}$  (рис. 15.2). Проявляются и дальние взаимодействия – все атомы углерода в кольце  $\text{PhF}$  взаимодействуют с фтором. Константы ССВ систематически уменьшаются по мере увеличения числа связей, разделяющих фтор и соответствующий углерод.

Трифторуксусная кислота – сильная органическая кислота (см. гл. 8) и хороший растворитель для спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Атом углерода в группе  $\text{CF}_3$  одинаково взаимодействует с тремя атомами фтора, и его сигнал имеет вид квадруплета с большой  $^1J_{\text{CF}}$  около 283 Гц, примерно такой же, как в  $\text{PhF}$  (рис. 15.3). Углерод карбонильной группы тоже дает квадруплет, хотя с гораздо меньшей константой ССВ ( $^2J_{\text{CF}}$  равна 43 Гц). Обратите внимание на то, что сигнал атома углерода группы  $\text{CF}_3$  находится в слабом поле.

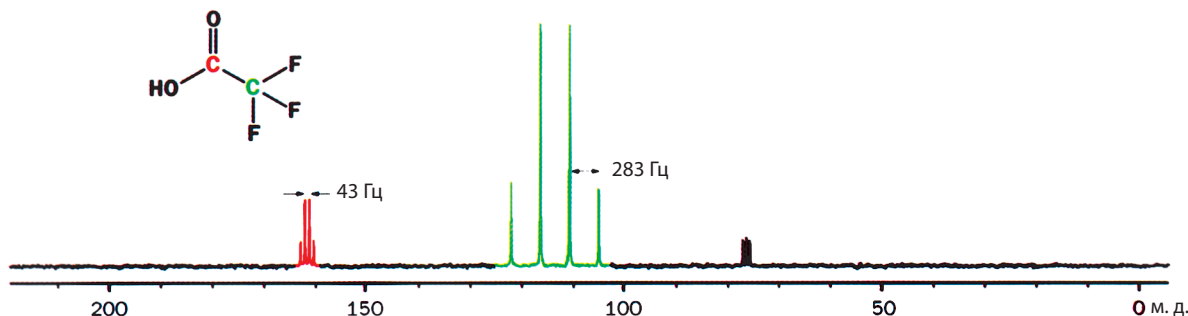


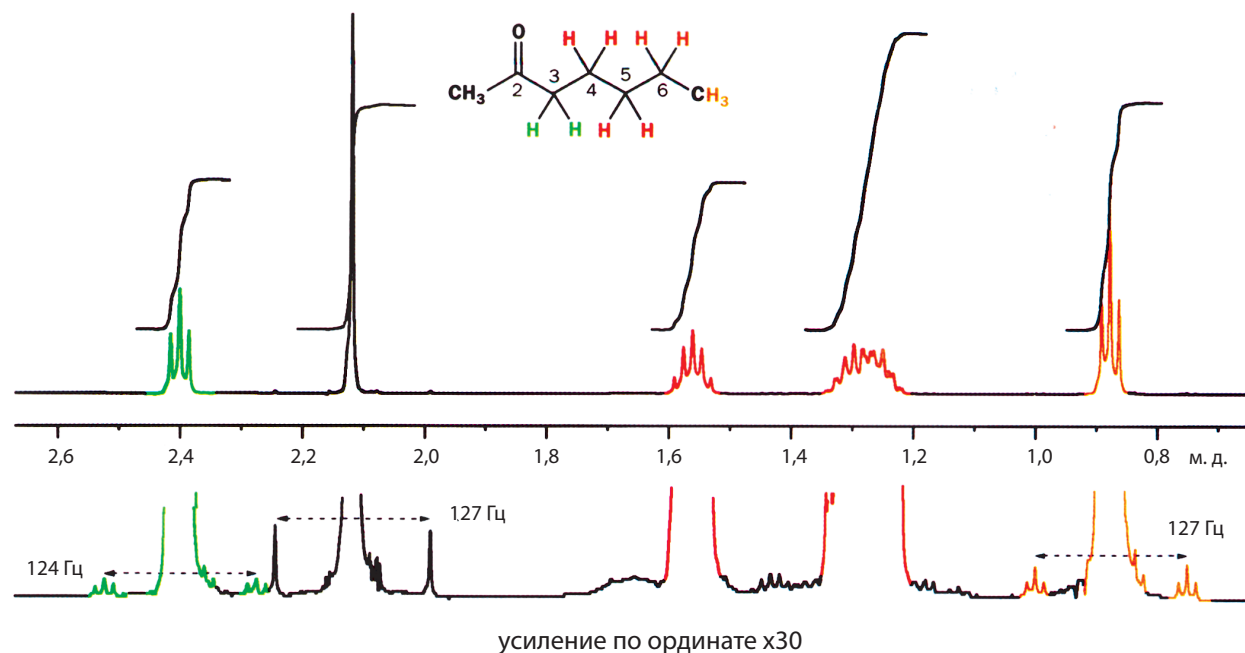
Рис. 15.3. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  трифторуксусной кислоты.

### Спин-спиновое взаимодействие между протонами и $^{13}\text{C}$

Исходя из сказанного выше, вы можете задать вопрос, почему мы не видим взаимодействия между  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ни в протонных, ни в углеродных спектрах.

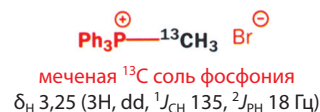
В протонных спектрах мы не видим этого взаимодействия из-за низкого природного содержания (1,1 %) изотопа  $^{13}\text{C}$ . Большая часть протонов связана с атомами изотопа углерода  $^{12}\text{C}$  и только 1,1 % связана с атомами изотопа  $^{13}\text{C}$ . Их сигналы обычно скрыты в шумах. Но если вы внимательно посмотрите на спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , записанный с очень высоким соотношением сигнал/шум, то на гладкой базовой линии по обе стороны от основных интенсивных пиков обнаружите маленькие сигналы высотой около 0,5 %. Это «спутники»  $^{13}\text{C}$  для сигналов тех протонов, которые связаны с атомами  $^{13}\text{C}$ .

В качестве примера опять обратимся к спектру ЯМР  $^1\text{H}$  гептан-2-она (500 МГц) (рис. 15.4), который мы уже видели на с. 374. Если увеличить амплитуду сигналов, то можно увидеть спутники  $^{13}\text{C}$ . Синглет метильных протонов расположен в центре дублета, интенсивность каждой линии которого составляет всего 0,5 % от интенсивности основного сигнала. Этот дублет дают в спектре молекулы, в метильной группе которых содержится изотоп  $^{13}\text{C}$ . Аналогично каждый из триплетов в спектре сопровождается двумя малоинтенсивными триплетами. Расстояния между центрами этих триплетов составляют около 130 Гц, что соответствует большой константе взаимодействия  $^1J_{(^{13}\text{C}-\text{H})}$ , а расстояния между линиями внутри каждого из триплетов точно такие же, как и в интенсивном триплете и равны меньшей константе  $^3J_{\text{HH}}$  с двумя эквивалентными протонами у соседнего атома углерода.



**Рис. 15.4.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гептан-2-она (500 МГц).

Спутники  $^{13}\text{C}$  обычно теряются на уровне фонового шума спектра, и далее мы их не рассматриваем. Но вы всегда увидите такие расщепления в спектрах соединений, специально меченных  $^{13}\text{C}$ , где содержание этого изотопа в каком-либо из положений приближается к 100 %. В спектре фосфониевой соли, содержащей метку  $^{13}\text{C}$  в метильной группе (мы только что рассматривали ее спектр), сигнал ее трех протонов имеет вид дублета дублетов с очень большой константой CCB  $^1J_{\text{CH}}$  135 Гц.



### Почему не наблюдается расщепления на протонах в обычных спектрах ЯМР $^{13}\text{C}$ ?

Наблюдать сигналы в виде синглетов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  нам позволяет специальный метод двойного резонанса (его называют также методом «спиновой развязки»), который дает возможность полностью «подавить» спин-спиновое взаимодействие с протонами. Резонансная частота ядер углерода в 4 раза ниже, чем резонансная частота протонов в том же магнитном поле. Например, если резонансная частота для протонов составляет 200 МГц, то углерод на этом приборе наблюдают при 50 МГц. Регистрируя спектр на этой частоте, одновременно облучают образец вторым мощным радиочастотным полем на протонной частоте 200 МГц. Под воздействием этого поля заселенность энергетических уровней протонов выравнивается, они быстро изменяют ориентацию своих магнитных моментов во времени, вклады создаваемых ими магнитных полей усредняются до нуля, и поэтому вызванные протонами расщепления в углеродном спектре исчезают. Однако иногда регистрируют спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  со спин-спиновым взаимодействием с протонами, т. е. не используя двойного резонанса. Из них можно получить очень ценную информацию. Например, поскольку КССВ  $^1J_{\text{CH}}$  очень велики, можно легко определить, сколько атомов водорода связано с каждым из углеродов. Например, так можно очень легко различить сигналы  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$  и четвертичных атомов углерода. В качестве примера на рис. 15.5. приведены спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  гидроксикетона, записанные «с полной развязкой от протонов» и без нее.

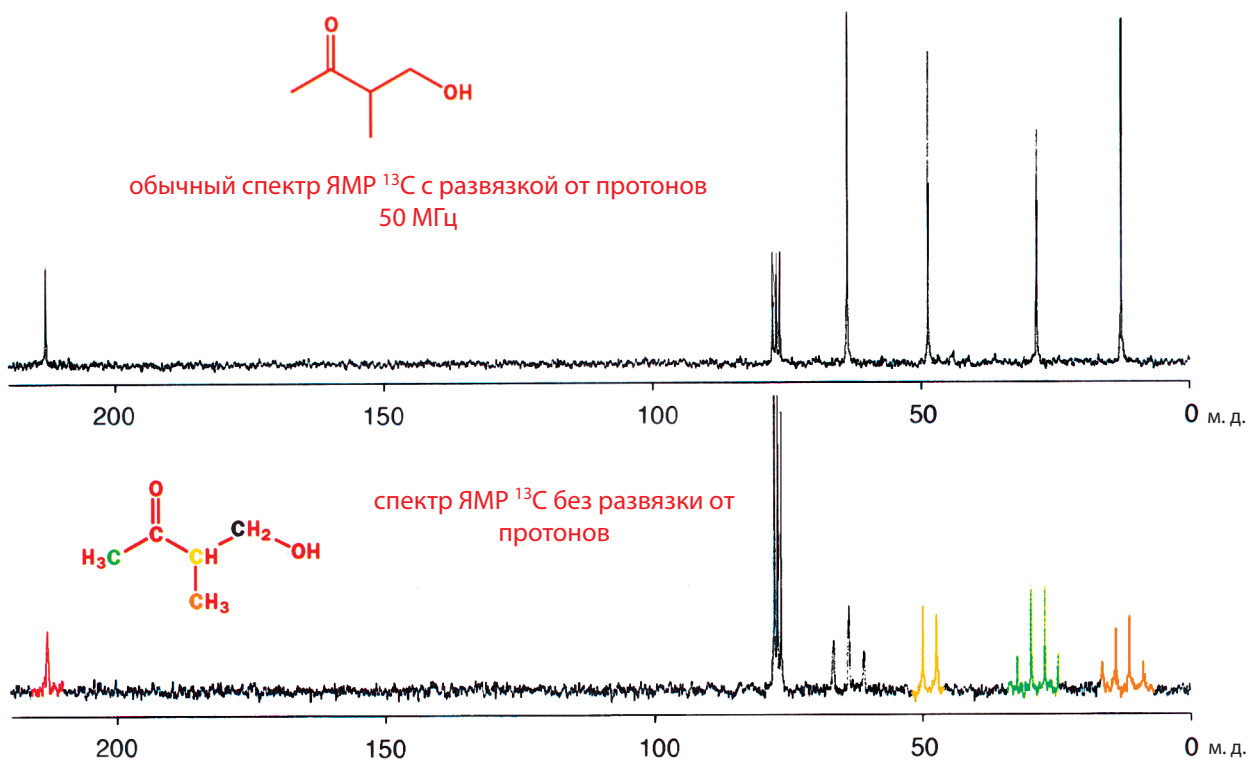


Рис. 15.5. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  гидроксикетона.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  без развязки для сложных органических молекул используют не столь часто по двум причинам. Во-первых, они оказываются

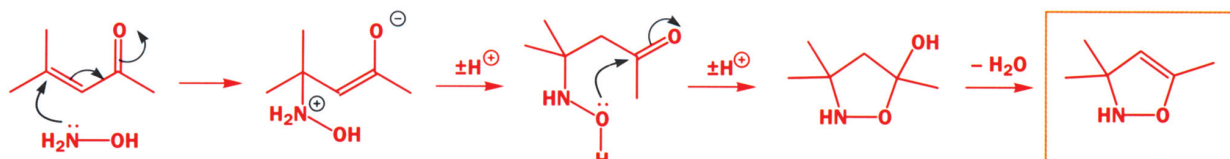
очень сложными из-за перекрывания мультиплетов, в которых наряду с большими прямыми КССВ  $^1J_{\text{CH}}$  проявляются и значительные по величине КССВ  $J_{\text{CH}}$  через две и три связи. Во-вторых, регистрация таких спектров требует в десятки раз больше времени для достижения нужного соотношения сигнал/шум. Дальше в этой главе мы не будем обращаться к новым теориям или концепциям, а на ряде примеров продемонстрируем, как спектроскопия позволяет химикам проводить идентификацию соединений.

## Определение структуры продуктов реакции спектроскопическими методами

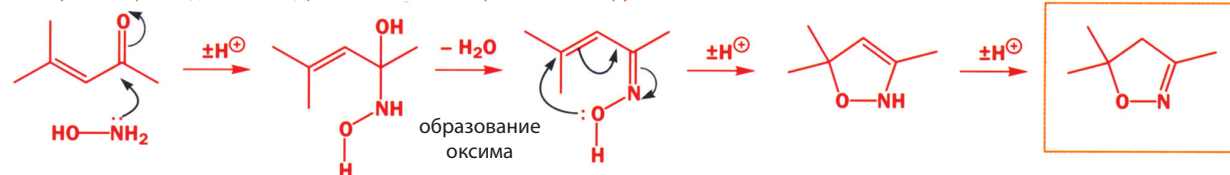
### Сопряженное или прямое присоединение?

В гл. 10 мы обсуждали сопряженное и прямое присоединение к карбонильной группе. Рассмотрим, как определить, что происходит на самом деле. В качестве примера возьмем известную реакцию – присоединение гидроксиламина ( $\text{NH}_2\text{--OH}$ ) к простому енону. Азот – более сильный нуклеофил, чем кислород, поэтому мы ожидаем, что он присоединится первым. Присоединение может произойти либо непосредственно по карбонильной группе, либо как сопряженное присоединение по углероду двойной связи. Образующиеся промежуточные продукты в обоих случаях могут циклизироваться.

#### Сопряженное присоединение гидроксиламина



#### Прямое присоединение гидроксиламина по карбонильной группе



Строение двух возможных изомерных продуктов было предметом длительных дискуссий, но после изучения ИК-спектров и спектров ЯМР полученного соединения сомнения отпали. В ИК-спектре не наблюдали валентных колебаний NH. В спектре ЯМР сигналы протона при двойной связи отсутствуют, зато имеется сигнал группы  $\text{CH}_2$  при 2,63 м. д. Отсюда следует, что правильна только вторая структура.

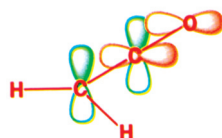
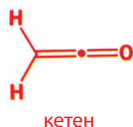
Рассмотрим еще несколько типичных примеров, демонстрирующих совместное применение разных спектроскопических методов для определения структуры органических соединений.

### Высокорекреационноспособные интермедиаты реакций можно обнаружить методами спектроскопии

При описании механизмов реакций часто предполагают существование интермедиатов столь необычного строения, что возникает сомнение, можно ли вообще их выделить и определить их строение. Конечно, наша уверенность в правильности механизма возрастает, если мы знаем, что интермедиат можно действительно синтезировать. Разумеется, такой синтез еще не является бесспорным доказательством действительного образования интермедиата

■ Не касаясь деталей механизма, заметим, что мы использовали введенное в гл. 13 сокращение « $\pm\text{H}^+$ », тем самым упростили схему механизма отщепления воды и образования оксима. Полный механизм образования имина (и оксима) можно найти в гл. 14 на с. 477. В данной главе нас в большей степени интересует структура продуктов реакции.

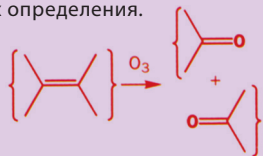




ортогональные  $\pi$ -связи в молекуле кетена

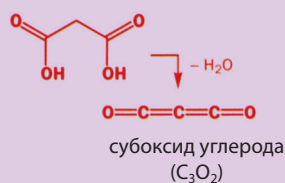
■ Структура кетена примерно аналогична структуре аллена, которая обсуждалась в гл. 7, на с. 218.

▶ Озонолизом или озонированием называют распад алкена под действием озона ( $O_3$ ). Эта реакция и ее механизм обсуждаются в гл. 35. Здесь только отметим, что озон – сильный окислитель. Он расщепляет молекулу алкена с образованием двух карбонильных соединений. В данной главе мы касаемся лишь структуры продуктов окисления и способов их определения.



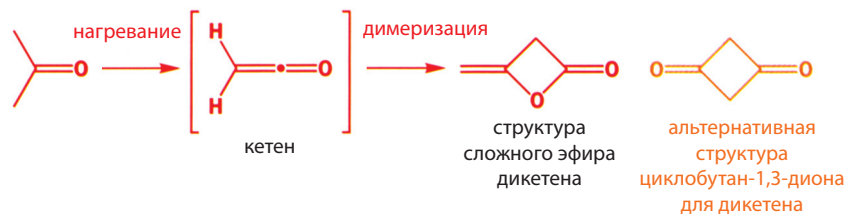
▶ Малоновый ангидрид нельзя получить непосредственно из малоновой кислоты, так как попытка ее дегидратации приводит к образованию экзотической молекулы субоксида углерода ( $C_3O_2$ ).

малоновая кислота



в реакции, а невозможность синтеза не доказывает ошибочность предположения о его участии в реакции. В качестве примера рассмотрим кетен.

Молекула кетена выглядит довольно необычно. Структура  $CH_2=C=O$  содержит две  $\pi$ -связи ( $C=C$  и  $C=O$ ) при одном атоме углерода. Орбитали этих  $\pi$ -связей должны быть ортогональны по причине  $sp$ -гибридизации центрального атома с двумя линейными  $\sigma$ -связями и двумя  $p$ -орбиталями, расположенными под прямыми углами по отношению к обоим  $\sigma$ -связям и друг к другу. Может ли существовать такая молекула? Когда пары ацетона нагревают до очень высоких температур ( $700-750^\circ C$ ), выделяется метан, а в качестве второго продукта, как полагают, образуется кетен. В действительности при этом выделяют димер кетена ( $C_4H_4O_2$ ). Строение димера нужно выяснить, поскольку возможны две структуры.



Спектры хорошо согласуются со структурой сложного эфира и совершенно не соответствуют структуре более симметричного дикетона. В молекуле содержится три типа протонов (в молекуле циклобутан-1,3-диона только один) с аллильным взаимодействием между одним из протонов при двойной связи и группой  $CH_2$  кольца. Углерод карбонильной группы имеет химический сдвиг 185 м. д., что характерно для производного кислоты, а не кетона (около 200 м. д.), и все четыре атома углерода неэквивалентны.

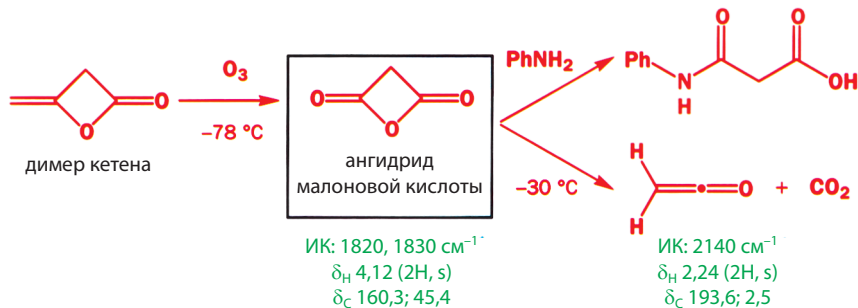


спектр ЯМР  $^1H$ :  
4,85 (1H, t,  $J \sim 1$  Гц)  
4,51 (1H, s)  
3,90 (2H, d  $J \sim 1$  Гц)

спектр ЯМР  $^{13}C$ :  
185,1; 147,7; 67,0; 42,4

Озонолиз димера кетена дает очень неустойчивое соединение, которое можно зафиксировать только при низких температурах ( $-78^\circ C$  или ниже). В его ИК-спектре наблюдаются две полосы и оно реагирует с аминами с образованием амидов, что указывает на сходство с ангидридом (гл. 12). Может быть это ранее не известный циклический ангидрид малоновой кислоты?

Две карбонильные полосы, как и ожидается для четырехчленного кольца, имеют высокую частоту. Используя данные табл. 15.2, можно оценить эту частоту:  $1715 + 50\text{ см}^{-1}$  (для ангидрида) +  $65\text{ см}^{-1}$  (для четырехчленного кольца) =  $1830\text{ см}^{-1}$ . Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  этого соединения очень просты:



синглет  $^2\text{H}$ , смещенный под влиянием двух карбонильных групп к 4,12 м. д., сигнал углерода группы  $\text{C}=\text{O}$  при 160 м. д., что характерно для производного кислоты, и сигнал насыщенного углерода, смещенный в слабое поле, но не так сильно, как в группе  $\text{CH}_2\text{O}$ .

Эти данные убеждают нас в том, что образуется именно ангидрид малоновой кислоты. Дополнительно это подтверждается тем, что при нагревании ангидрида до  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  теряется  $\text{CO}_2$  (который обнаруживается по сигналу 124,5 м. д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ ) и возникает другое неустойчивое соединение с удивительной частотой в ИК-спектре  $2140\text{ см}^{-1}$ . Может быть, это мономерный кетен? Это соединение не является одним из димеров кетена, поскольку мы уже знаем, как выглядят их спектры. Спектры этого соединения имеют другой вид: синглет  $^2\text{H}$  при 2,24 м. д. в ЯМР  $^1\text{H}$  и два пика в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  при 194,0 и 2,5 м. д. Это соединение действительно оказывается мономерным кетеном.

### Квадраты и кубы: молекулы с необычными структурами

Некоторые структуры представляют особый интерес, поскольку они несут фундаментальную информацию о природе химической связи. Другие структуры бросают вызов нашему искусству синтеза, и некоторые исследователи сомневаются в их существовании, полагая, что их вовсе нельзя получить. Вот что вы, например, думаете о возможности синтеза циклобутадиена (сопряженного четырехчленного циклического углеводорода) или углеводородов тетраэдрана и кубана, которые имеют форму совершенных эвклидовых многогранников – тетраэдра и куба?

Циклобутадиен должен обладать антиароматическими свойствами, поскольку у него имеется  $4n$ , а не  $4n+2$   $\pi$ -электронов. В гл. 7 вы узнали, что в циклических системах с  $4n$   $\pi$ -электронами (циклооктатетраен, например) сопряжение нарушается за счет того, что молекула становится неплоской, приобретая конформацию ванны. В циклобутадиене это невозможно, его молекула должна быть плоской, поэтому мы в праве ожидать, что он очень неустойчив. В тетраэдрани объединены четыре трехчленных цикла. Хотя сама молекула имеет тетраэдрическую форму, каждый атом углерода в ней очень далек от тетраэдрического, поскольку три его связи расположены под углом  $60^\circ$  друг к другу. В кубане объединены шесть четырехчленных циклов, и его молекула также сильно напряжена.

В действительности кубан был синтезирован, циклобутадиен, хотя и очень неустойчив, образует вполне устойчивый комплекс с карбонилем железа, и получено также несколько замещенных тетраэдранов. Наиболее убедительным доказательством того, что вы синтезировали любое из этих соединений, была бы крайняя простота их спектров. В каждом из них имеется только один тип атомов водорода и углерода. Все они принадлежат к семейству  $(\text{CH})_n$ .

В масс-спектре кубана имеется пик молекулярного иона при 104, соответствующий только формуле  $\text{C}_8\text{H}_8$ , в его ИК-спектре проявляются валентные колебания  $\text{CH}$  при  $3000\text{ см}^{-1}$ , в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается только синглет при 4,0 м. д., а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  – единственная линия при 47,3 м. д. Молекула кубана, несмотря на все четырехчленные напряженные циклы, очень симметрична и устойчива.

Устойчивые соединения со скелетами циклобутадиена и тетраэдрана образуются при замещении всех атомов водорода *трет*-бутильными группами. Очень объемистые группировки по периферии обеих этих молекул отталкивают друг друга, и за счет этого атомы внутреннего ядра поджи-



циклобутадиен



тетраэдран

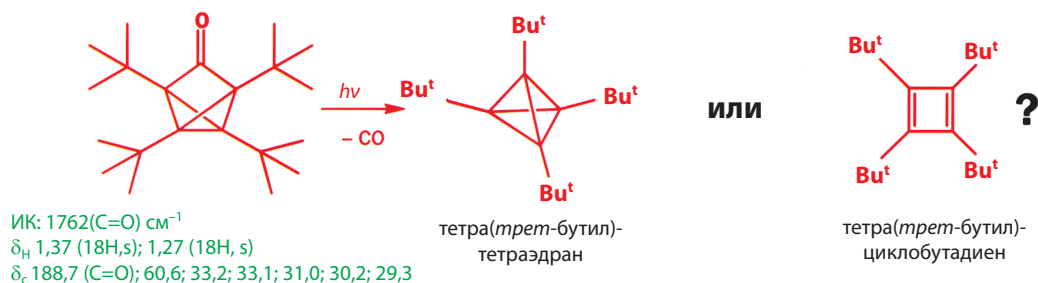


кубан

■ Более подробно о синтезе кубана можно прочитать в гл. 37, где обсуждается используемая при его синтезе перегруппировка.



маются друг к другу. Но эти два соединения довольно трудно различить. В центральных частях обеих молекул имеются по четыре эквивалентных атома углерода и по четыре одинаковых *трет*-бутильных группы снаружи. Исходным соединением для успешных синтезов обоих соединений был нарисованный ниже трициклический кетон, идентифицированный по частоте валентных колебаний C=O в напряженной структуре и по весьма простым спектрам ЯМР. Когда этот кетон облучили УФ-светом (обозначено на схеме), выделялся монооксид углерода и образовалось симметричное соединение (*трет*-BuC)<sub>4</sub>. Но какое из двух?



Ситуация еще более запуталась (но в итоге упростилась) после того, как было обнаружено, что это соединение при нагревании превращается в другое очень похожее соединение. Для (*трет*-BuC)<sub>4</sub> существует только две возможные структуры, одна из которых должна быть тетраэдром, а другая – циклобутadiеном. Это упрощает проблему, потому что на основании сравнения двух наборов спектров эти структуры можно различить. Оба соединения дают одинаковый молекулярный ион в масс-спектрах, в их ИК-спектрах нет характеристических полос поглощения, хотя спектры существенно отличаются, а спектр ЯМР <sup>1</sup>H может с равным основанием относиться к любому из соединений, поскольку в нем наблюдаются только сигнал четырех идентичных *трет*-бутильных групп. Сигналы *трет*-бутильных групп наблюдаются и в ЯМР <sup>13</sup>C, но в них есть и сигналы углеродов внутреннего остова. В спектре первого продукта видны только сигналы насыщенных атомов углерода, а в спектре второго продукта наблюдается сигнал с характерным для ненасыщенных атомов углерода химическим сдвигом 152,7 м. д. В результате можно заключить, что тетраэдран образуется из трициклического кетона при облучении, но изомеризуется в циклобутadiен при нагревании.

### Идентификация природных соединений

Теперь нам необходимо научиться идентифицировать соединения, которые выделяют из природных источников. Их так и называют «природные соединения». Они часто проявляют биологическую активность и входят в состав многих лекарств.

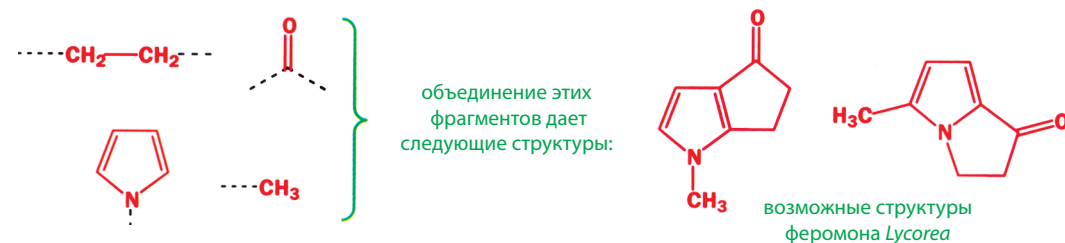
Рассмотрим несколько примеров из различных областей. Первый – феромон тринидадской бабочки *Lycorea ceres ceres*. Самцы бабочек начинают ухаживание с выделения ничтожного количества летучего соединения. Идентификация веществ этого типа крайне трудна, поскольку они доступны в чрезвычайно малых количествах. Тем не менее это соединение удалось закристаллизовать и получить его в количестве, достаточном для измерения масс-спектра и ИК-спектра. Самый интенсивный пик в масс-спектре – 135. Нечетная масса указывает на то, что молекула может содержать один атом азота и ее возможный состав C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO. В ИК-спектре наблюдается полоса карбонильной группы при 1680  $\text{cm}^{-1}$ . На основании этой скудной инфор-

мации можно предположить в качестве возможного варианта структуру альдегида пиридинового ряда.

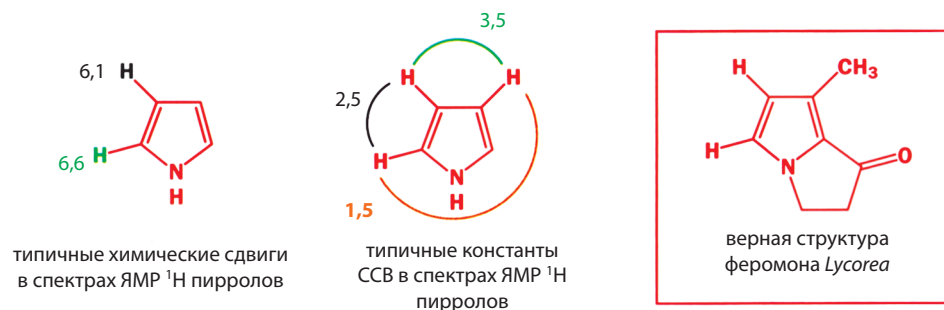
Но когда было накоплено еще немного этого вещества (6 мг!) и удалось записать его спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , стало сразу ясно, что эта структура неверна. В спектре отсутствует сигнал альдегидного протона и имеется сигнал только одной метильной группы. Полезную информацию дают два триплета, указывающие на фрагмент  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , который находится между двумя электроноакцепторными группами (N или  $\text{C}=\text{O}$ ?), и два дублета в области протонов ароматического кольца, хотя химический сдвиг и константа ССВ между этими протонами гораздо меньше, чем для соединений бензольного ряда.

На основании всех этих данных мы можем с уверенностью утверждать, что четыре атома углерода в молекуле уже входят в состав трех групп: метильной, карбонильной и  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ . Следовательно, на образование ароматического кольца остается только четыре атома углерода и атом азота тоже должен входить в ароматический цикл, так как это единственная возможность его построить. Все найденные фрагменты структуры показаны ниже (черными пунктирами обозначены места присоединения к другим фрагментам). С учетом всех атомов брутто-формулы можно предложить показанные ниже структуры.

Теперь используем известные для молекул данного типа химические



сдвиги и константы ССВ. Присоединенная к азоту метильная группа обычно имеет больший, чем 2,2 м. д., химический сдвиг, поэтому предпочтение отдается структуре с метильной группой, связанной с атомом углерода пиррольного кольца. Типичные химические сдвиги и константы ССВ пирролов показаны ниже. Химики, естественно, не держат их в памяти, а пользуются таблицами. Химические сдвиги 6,09 и 6,69 м. д. и константа 2,5 Гц явно указывают на атомы водорода в положениях 2 и 3 и свидетельствуют в пользу той структуры феромона, которая подтверждена синтезом и принята в настоящее время в качестве истинной.



## Таблицы

В заключительной части данной главы содержатся таблицы данных по ЯМР, которые можно использовать для решения задач. В гл. 11 было представлено несколько корреляционных диаграмм, обобщающих химические сдвиги, которые, возможно, вы запомнили. Но основные табличные значения, которые не нужно запоминать, мы приводим лишь здесь. Имеются поясняющие комментарии к этим таблицам, но вы, вероятно, будете их использовать в качестве справочного материала, а не для чтения перед сном. В табл. 15.3 – 15.6 представлены индивидуальные характеристики для разных классов соединений, а в табл. 15.7 данные обобщены. Надеемся, что табл. 15.7 будет наиболее полезной.

### Влияние электроотрицательности

В табл. 15.3 приведены данные о влиянии электроотрицательностей присоединенных непосредственно к метильным группам атомов на химические сдвиги протонов в  $\text{CH}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$ ) и атомов углерода в  $\text{CH}_3$  ( $\delta_{\text{C}}$ ) в спектрах ЯМР.

**Таблица 15.3. Химические сдвиги  $\delta$  метильных групп, присоединенных к разным атомам**

Элемент	Электро- отрицательность	Соединение	$\delta_{\text{H}}$ , м. д.	$\delta_{\text{C}}$ , м. д.
Li	1,0	$\text{CH}_3\text{--Li}$	–1,94	–14,0
Si	1,9	$\text{CH}_3\text{--SiMe}_3$	0,0	0,0
I	2,7	$\text{CH}_3\text{--I}$	2,15	–23,2
S	2,6	$\text{CH}_3\text{--SMe}$	2,13	18,1
N	3,1	$\text{CH}_3\text{--NH}_2$	2,41	26,9
Cl	3,2	$\text{CH}_3\text{--Cl}$	3,06	24,9
O	3,4	$\text{CH}_3\text{--OH}$	3,50	50,3
F	4,0	$\text{CH}_3\text{--F}$	4,27	75,2

### Влияние функциональных групп

Многие заместители состоят из нескольких атомов, и электроотрицательность в этом случае является только одним из факторов, определяющих химические сдвиги. Посмотрим, как влияют на химические сдвиги СН-фрагментов скелета молекулы обычные заместители. В качестве точек отсчета (нулевых значений) должны быть приняты 0,9 м. д. для протонов и 8,4 м. д. для атомов углерода, т.е. химические сдвиги сигналов этана ( $\text{CH}_3\text{--CH}_3$ ), а не  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Такой выбор объясняется тем, что химические сдвиги по отношению к  $\text{Me}_4\text{Si}$  не аддитивны, а аддитивны их разности (считая от 0,9 или от 8,4 м. д.). Эти значения представлены в табл. 15.4.

Влияние углеродсодержащих функциональных групп (когда метильная группа присоединена непосредственно к другому атому углерода) отражено в строках 2–11. Все электроноакцепторные группы с карбонильным и нитрильным фрагментами оказывают примерно одинаковое влияние (смещение в слабое поле на 1,1–1,3 м. д. относительно 0,9 м. д.). Группы с атомом азота (связь  $\text{Me--N}$ ) образуют следующий ряд: амин, соль аммония, амид, нитросоединения (строки 15–18). Наконец, все кислородсодержащие группы ( $\text{Me--O}$ ) обнаруживают большие сдвиги (строки 19–22).

**Таблица 15.4. Химические сдвиги ( $\delta$ , м. д.) метильных групп, присоединенных к функциональным группам**

	Функциональная группа	Соединение	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}-0,9}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}-8,4}$
1	Силильная	$\text{Me}_4\text{Si}$	0,0	-0,9	0,0	-8,4
2	Алкильная	$\text{Me}-\text{Me}$	0,86	0,0	8,4	0,0
3	Алкенильная	$\text{Me}_2\text{C}=\text{CMe}_2$	1,74	0,84	20,4	12,0
4	Фенильная	$\text{Me}-\text{Ph}$	2,32	1,32	21,4	13,0
5	Алкинильная	$\text{Me}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$	1,86	0,96		
6	Нитрильная	$\text{Me}-\text{CN}$	2,04	1,14	1,8	-6,6
7	Карбоксильная	$\text{Me}-\text{CO}_2\text{H}$	2,10	1,20	20,9	11,5
8	Сложноэфирная	$\text{Me}-\text{CO}_2\text{Me}$	2,08	1,18	20,6	11,2
9	Амидная	$\text{Me}-\text{CONHMe}$	2,00	1,10	22,3	13,9
10	Кетонная	$\text{Me}_2\text{C}=\text{O}$	2,20	1,30	30,8	21,4
11	Альдегидная	$\text{Me}-\text{CHO}$	2,22	1,32	30,9	21,5
12	Сульфидная	$\text{Me}_2\text{S}$	2,13	1,23	18,1	9,7
13	Сульфоксидная	$\text{Me}_2\text{S}=\text{O}$	2,71	1,81	41,0	32,6
14	Сульфонильная	$\text{Me}_2\text{SO}_2$	3,14	2,24	44,4	36,0
15	Аминная	$\text{Me}-\text{NH}_2$	2,41	1,51	26,9	18,5
16	Амидная	$\text{MeCONH}-\text{Me}$	2,79	1,89	26,3	17,9
17	Нитро	$\text{Me}-\text{NO}_2$	4,33	3,43	62,5	53,1
18	Соль аммония	$\text{Me}_4-\text{N}^+\text{Cl}^-$	3,20	2,10	58,0	49,6
19	Спиртовая	$\text{Me}-\text{OH}$	3,50	2,60	50,3	44,3
20	Эфирная	$\text{Me}-\text{OBu}$	3,32	2,42	58,5	50,1
21	Феноксильная	$\text{Me}-\text{OPh}$	3,78	2,88	55,1	46,7
22	Сложноэфирная	$\text{Me}-\text{CO}_2\text{Me}$	3,78	2,88	51,5	47,1
23	Соль фосфония	$\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{Me}$	3,22	2,32	11,0	2,2

<sup>a</sup>  $\text{R}=\text{CH}_2\text{OH}$ ; бутин-2-ол-1

Сравнение смещений сигналов групп  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}_3$ , вызванных одинаковыми функциональными группами, показывает, что по данным табл. 15.3 и 15.4 они примерно равны.

### Влияние заместителей на химические сдвиги $\text{CH}_2$ -групп

Аналогичный список химических сдвигов  $\text{CH}_2$ -групп составить труднее, так как каждая такая группа связана с двумя заместителями. Поскольку число возможных сочетаний очень велико, в табл. 15.5 мы приводим химические сдвиги протонов этой группы относительно  $\text{PhCH}_2\text{CH}_3$  (2,64 м. д.) и углерода  $\text{PhCH}_2\text{CH}_3$  (28,9 м. д.) в большом наборе соединений, где в качестве одного из заместителей взята фенильная группа (Ph).

### Сдвиги $\text{CH}$ -групп

В табл. 15.6 приведен список химических сдвигов  $\text{CH}$ -групп. В левом столбце табл. 15.4 мы собрали данные для изопропильных соединений. В других столбцах представлены разности между химическим сдвигом центрального протона ( $\text{CHMe}_3$ ) или углерода ( $\text{CHMe}_3$ ) в 2-метилпропане и соответствующим замещенным. Здесь два метильных заместителя не изменяются, а меняется третий. В этом случае сдвиги для одинаковых заместителей примерно совпадают с данными табл. 15.5.

**Таблица 15.5. Химические сдвиги ( $\delta$ , м. д.)  $\text{CH}_2$ -групп, присоединенных к фенильной и функциональным группам**

	Функциональная группа	Соединение	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}-2,64$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{C}}-28,9$
1	Силильная	$\text{PhCH}_2\text{-SiMe}_3$	?	?	27,5	-1,4
2	Водород	$\text{PhCH}_2\text{-H}$	2,32	-0,32	21,4	-7,5
3	Алкильная	$\text{PhCH}_2\text{-CH}_3$	2,64	0,0	28,9	0,0
4	Фенильная	$\text{PhCH}_2\text{-Ph}$	3,95	1,31	41,9	13,0
5	Алкенильная	$\text{PhCH}_2\text{-CH=CH}_2$	3,38	0,74	41,2	12,3
6	Нитрильная	$\text{PhCH}_2\text{-CN}$	3,70	1,06	23,5	-5,4
7	Карбоксильная	$\text{PhCH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	3,71	1,07	41,1	12,2
8	Сложноэфирная	$\text{PhCH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$	3,73	1,09	41,1	12,2
9	Амидная	$\text{PhCH}_2\text{-CONEt}_2$	3,70	1,06	?	?
10	Кетонная	$(\text{PhCH}_2)_2\text{C=O}$	3,70	1,06	49,1	20,2
11	Тиольная	$\text{PhCH}_2\text{-SH}$	3,69	1,05	28,9	0,0
12	Сульфидная	$(\text{PhCH}_2)_2\text{S}$	3,58	0,94	35,5	6,6
13	Сульфоксидная	$(\text{PhCH}_2)_2\text{S=O}$	3,88	1,24	57,2	28,3
14	Сульфонильная	$(\text{PhCH}_2)_2\text{SO}_2$	4,11	1,47	57,9	29,0
15	Аминная	$\text{PhCH}_2\text{-NH}_2$	3,82	1,18	46,5	17,6
16	Амидная	$\text{HCONH-CH}_2\text{Ph}$	4,40	1,76	42,0	13,1
17	Нитро <sup>a</sup>	$\text{PhCH}_2\text{-NO}_2$	5,20	2,56	81,0	52,1
18	Соль аммония	$\text{PhCH}_2\text{-NMe}_3^+$	4,5/4,9		55,1	26,2
19	Спиртовая	$\text{PhCH}_2\text{-OH}$	4,54	1,80	65,3	36,4
20	Эфирная	$(\text{PhCH}_2)_2\text{O}$	4,52	1,78	72,1	43,2
21	Енольная	$\text{PhCH}_2\text{-OAr}^b$	5,02	2,38	69,9	41,0
22	Сложноэфирная	$\text{MeCO}_2\text{-CH}_2\text{Ph}$	5,10	2,46	68,2	39,3
23	Соль фосфония	$\text{PhP}^+\text{-CH}_2\text{Ph}$	5,39	2,75	30,6	1,7
24	Хлор	$\text{PhCH}_2\text{-Cl}$	4,53	1,79	46,2	17,3
25	Бром	$\text{PhCH}_2\text{-Br}$	4,45	1,81	33,5	4,6

<sup>a</sup> Данные Курца (1978)<sup>b</sup> (4-Хлорметилфенокси)бензол

**Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  легче рассчитать и они более информативны, чем химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$**

Данные табл. 15.7 показывают то, о чем мы пока не говорили. Корреляции химических сдвигов, вызванных заместителями, в ЯМР  $^1\text{H}$  работают очень хорошо. В ЯМР  $^{13}\text{C}$  те же корреляции проявляются гораздо хуже и требуют более сложных уравнений. Удивительно, но сдвиги протонов зачастую лучше соответствуют химии соединений, что обусловлено двумя главными причинами.

Во-первых, атом углерода гораздо ближе к заместителю, чем протон. В соединениях в табл. 15.4 метильный атом углерода непосредственно связан с заместителем, а протоны метильной группы отделены от заместителя атомом углерода. Если функциональная группа содержит большой

**Таблица 15.6.** Влияние  $\alpha$ -и  $\beta$ -замещения на химические сдвиги в  $\text{Me}_2\text{CHX}$  в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$ <sup>a</sup>

Заместитель X	Влияние на $C_\alpha$ [ $\text{Me}_2\text{CH-X}$ ], м. д.				Влияние на $C_\beta$ [ $\text{Me}_2\text{CH-X}$ ], м. д.			
	$\delta_H$	$\delta_H-1,68$	$\delta_C$	$\delta_C-25,0$	$\delta_H$	$\delta_H-0,9$	$\delta_C$	$\delta_C-8,4$
Li			10,2	-14,8			23,7	17,3
H	1,33	-0,35	15,9	-9,1	0,91	0,0	16,3	7,9
Me	1,68	0,00	25,0	0,0	0,89	0,0	24,6	16,2
$\text{CH=CH}_2$	2,28	0,60	32,0	7,0	0,99	0,09	22,0	13,6
Ph	2,90	1,22	34,1	9,1	1,24	0,34	24,0	15,6
CHO	2,42	0,74	41,0	16,0	1,12	0,22	15,5	7,1
COMe	2,58	0,90	41,7	16,7	1,11	0,21	27,4	19,0
$\text{CO}_2\text{H}$	2,58	0,90	34,0	9,0	1,20	0,30	18,8	10,4
$\text{CO}_2\text{Me}$	2,55	0,87	33,9	8,9	1,18	0,28	19,1	10,7
$\text{CONH}_2$	2,40	0,72	34,0	9,0	1,08	0,18	19,5	11,1
CN	2,71	1,03	20,0	-5,0	1,33	0,43	19,8	11,4
$\text{NH}_2$	3,11	1,43	42,8	17,8	1,08	0,18	26,2	17,8
$\text{NO}_2$	4,68	3,00	78,7	53,7	1,56	0,66	20,8	12,4
SH	3,13	1,45	30,6	5,6	1,33	0,43	27,6	19,2
$\text{SPr}^f$	3,00	1,32	33,5	8,5	1,27	0,37	23,7	15,3
OH	4,01	2,33	64,2	39,2	1,20	0,30	25,3	16,9
$\text{OPr}^f$	3,65	1,97	68,4	43,4	1,12	0,22	22,9	14,5
$\text{O}_2\text{CMe}$	5,00	3,32	67,6	42,6	1,22	0,33	21,4(8)	17,(0/4)
Cl	4,19	2,51	53,9	28,9	1,52	0,62	27,3	18,9
Br	4,29	2,61	45,4	20,4	1,71	0,81	28,5	20,1
I	4,32	2,36	31,2	6,2	1,90	1,00	21,4	13,0

<sup>a</sup> Наблюдается спин-спиновое взаимодействие между группами CH и  $\text{Me}_2$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ .

электроноакцепторный атом, например серу, то на протоны оказывает влияние просто индуктивный эффект, смещающий электроны к сере, и сигналы протонов пропорционально его силе смещаются в слабое поле. А атом углерода так близко находится у атома серы, что ее неподеленные электронные пары на  $3p$ -орбиталях, имеющих большой радиус, непосредственно экранируют его. Сдвиг сигнала протона, вызываемый серой в спектре  $\text{Me}_2\text{S}$ , равный 1,23 м. д., близок по величине к сдвигам за счет более или менее близких по силе электроноакцепторных групп подобных CN (1,14 м. д.) или сложноэфирной (1,18 м. д.). А смещение сигнала в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  составляет 9,7 м. д., что меньше вызываемого сложноэфирной группой (11,2 м. д.), но гораздо больше, чем смещение в сильное поле, вызываемое группой CN (-6,6 м. д.).

Во-вторых, на сдвиг ядра углерода сильно влияет не только та группа, которая присоединена непосредственно к данному атому ( $\alpha$ -положение), но и присоединенная к следующему ( $\beta$ -положение). В правой половине табл. 15.6 показано, что происходит с химическими сдвигами метильной группы, когда заместитель присоединен к следующему за ней атому углерода. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  эффект очень мал, и все величины гораздо меньше, чем сдвиги, вызываемые теми же заместителями, присоединенными непосредственно к метильной группе (см. табл. 15.2). Карбонильные группы

**Таблица 15.7. Приблизительные инкременты функциональных групп (X) в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$** 

	Функциональная группа X	Разность сдвигов в спектрах ЯМР $^1\text{H}$ , м. д. <sup>a</sup>
1	Алкенильная ( $-\text{C}=\text{C}$ )	1,0
2	Алкинильная ( $-\text{C}\equiv\text{C}$ )	1,0
3	Фенильная ( $-\text{Ph}$ )	1,3
4	Нитрильная ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ )	1,0
5	Альдегидная ( $-\text{CHO}$ )	1,0
6	Кетонная ( $-\text{COR}$ )	1,0
7	Карбоксильная ( $-\text{CO}_2\text{H}$ )	1,0
8	Сложноэфирная ( $-\text{CO}_2\text{R}$ )	1,0
9	Амидная ( $-\text{CONH}_2$ )	1,0
10	Аминная ( $-\text{NH}_2$ )	1,5
11	Амидная ( $-\text{NHCOR}$ )	2,0
12	Нитро ( $-\text{NO}_2$ )	3,0
13	Тиольная ( $-\text{SH}$ )	1,0
14	Сульфидная ( $-\text{SR}$ )	1,0
15	Сульфоксидная ( $-\text{SOR}$ )	1,5
16	Сульфонильная ( $-\text{SO}_2\text{R}$ )	2,0
17	Спиртовая ( $-\text{OH}$ )	2,0
18	Эфирная ( $-\text{OR}$ )	2,0
19	Ариловый простой эфир ( $\text{OAr}$ )	2,5
20	Сложноэфирная ( $-\text{O}_2\text{CR}$ )	3,0
21	Фтор ( $-\text{F}$ )	3,0
22	Хлор ( $-\text{Cl}$ )	2,0
23	Бром ( $-\text{Br}$ )	2,0
24	Иод ( $-\text{I}$ )	2,0

<sup>a</sup> Необходимо прибавить 0,9 м. д. для  $\text{MeX}$ , 1,3 м. д. для  $\text{CH}_2\text{X}$  или 1,7 м. д. для  $\text{CHX}$ .

приводят к смещению в слабое поле примерно на 1,2 м. д. при непосредственном присоединении к метильной группе, но только на 0,2 м. д., если группы разделены одним атомом углерода. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  смещения, наоборот, имеют одинаковый порядок величин в обеих таблицах, а  $\beta$ -сдвиги могут быть даже больше, чем  $\alpha$ -сдвиги. Например, если группа  $\text{CN}$  непосредственно связана с метильной, она смещает сигнал ее углерода в сильное поле на  $-6,6$  м. д., а если эти группы разделены одним атомом углерода – в слабое поле на 14,4 м. д. Это несколько особый случай, но он ясно показывает, что на основании углеродных сдвигов нельзя сделать вывода о том, что группа  $\text{CN}$  является электронодонорной в  $\alpha$ -положении и акцепторной в  $\beta$ -положении. Изменения углеродных сдвигов ненадежны для таких заключений, а протонные сдвиги дают нам ценную информацию и являются полезными как для определения структуры, так и для понимания химии соединения<sup>1)</sup>. Используя табличные данные, вы не испытываете трудностей

<sup>1)</sup> В настоящее время теория экранирования ядер водорода и углерода хорошо разработана, и современные методы квантовой химии позволяют вычислять химические сдвиги этих двух и других магнитных ядер с хорошей точностью. – *Прим.ред.*



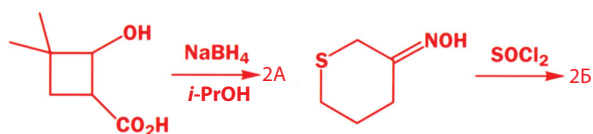
в определении заместителя, если знаете, что химический сдвиг, например, метильной группы в соединении равен 4,0 м. д. К метильной группе присоединена только одна группа, поэтому вам нужно только одно значение инкремента. Например, вещество с таким значением сдвига может быть метиловым эфиром кислоты. Но когда сигнал около 4,5 м. д. дает метиленовая группа  $\text{CH}_2$ , и вы хотите понять, чем вызвано смещение в слабое поле на 3,2 м. д., тут нужна осторожность. К каждой  $\text{CH}_2$ -группе присоединены два заместителя, и такое смещение может быть вызвано либо, например, только одной сложноэфирной группой (около 3 м.д), либо двумя заместителями с инкрементами сдвига по 1,5 м. д. для каждого.

## Задачи

1. Соединение  $\text{C}_6\text{H}_5\text{FO}$  имеет широкую полосу в ИК-спектре около  $3100\text{--}3400\text{ см}^{-1}$  и следующие сигналы в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  без подавления спин-спинового взаимодействия с протонами. Предложите структуру соединения и интерпретируйте его спектры.

$\delta_{\text{C}}$  (м. д.): 157,38 (d,  $J$  229 Гц), 151,24 (s), 116,32 (d,  $J$  7,5 Гц), 116,02 (d,  $J$  23,2 Гц).

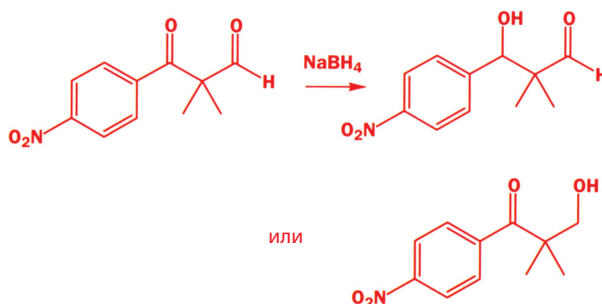
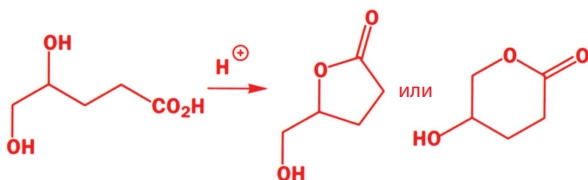
2. Предложите структуры продуктов следующих реакций:



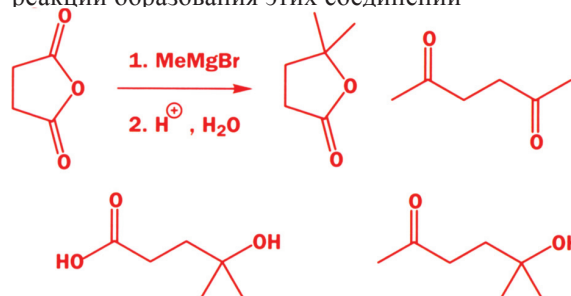
Соединение 2A ( $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$ ): ИК:  $1725\text{ см}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (м. д.): 1,02 (6H, s), 1,66 (3H, t,  $J$  7 Гц), 2,51 (2H, t,  $J$  7 Гц) и 3,9 (2H, s).

Соединение 2B:  $m/z$  149/151 ( $\text{M}^+$  отношение 3 : 1); ИК:  $2250\text{ см}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (м. д.): 2,0 (2H, q,  $J$  7 Гц), 2,5 (2H, t,  $J$  7 Гц), 2,9 (2H, t,  $J$  7 Гц) и 4,6 (2H, s).

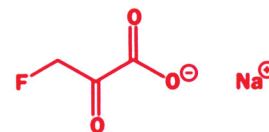
3. Для приведенных ниже реакций представлены две возможные альтернативные структуры продукта. Объясните, на основании каких спектроскопических данных можно было бы установить, какие продукты получают в действительности. Некоторые фрагменты доказательств могут потребовать тщательного анализа и оценочные величины являются более убедительными, чем общие рассуждения.



4. Ниже показаны продукты, которые могут образоваться в результате реакции  $\text{MeMgBr}$  с циклическим ангидридом кислоты. Как с помощью ИК-спектров и спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  можно различить эти соединения? Как можно было бы облегчить эту задачу, если доступны спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ? Напишите механизмы реакций образования этих соединений



5. Ниже представлены данные по спектру ЯМР  $^1\text{H}$  фторпировиноградной кислоты в  $\text{D}_2\text{O}$ . Согласуются ли эти данные с показанной структурой? Если нет, то предложите, какая структура могла бы существовать в этом растворе?



натриевая соль фторпировиноградной кислоты

$\delta_{\text{H}}$  (м. д.): 4,43 (2H, d,  $J$  47 Гц);  $\delta_{\text{C}}$  (м. д.): 83,5 (d,  $J$  22 Гц), 86,1 (d,  $J$  171 Гц) и 176,1 (d,  $J$  2 Гц).

6. Антибиотик, выделенный из микроорганизмов и перекристаллизованный из воды, образует разные кри-

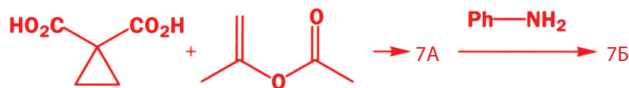
сталлические соли как при обработке кислотой, так и при обработке основанием. Спектроскопические данные следующие:  $m/z$  182 ( $M^+$ , 9 %), 109 (100 %), 137 (87 %) и 74 (15 %);

$\delta_H$  (м. д. в  $D_2O$  при  $pH < 1$ ): 3,67 (2H, d), 4,57 (1H, t), 8,02 (2H, m), 8,37 (1H, m).

$\delta_C$  (м. д. в  $D_2O$  при  $pH < 1$ ): 33,5; 52,8; 130,1; 130,6; 134,9; 141,3; 155,9 и 170,2.

Определите структуру этого антибиотика.

7. Определите структуры продуктов следующих

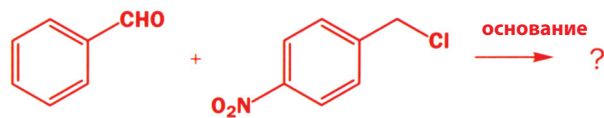


двух реакций:

Для соединения 7A:  $m/z$  170 ( $M^+$ , 1 %), 84 (77 %) и 66 (100 %); ИК: 1773, 1754  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) (м. д.): 1,82 (6H, s) и 1,97 (4H, s);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) (м. д.): 22, 23, 28, 105 и 169 (сигналы 22 и 105 м. д. слабые).

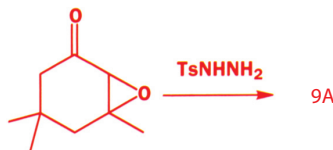
Для соединения 7B:  $m/z$  205 ( $M^+$ , 40 %), 161 (50 %), 160 (35 %), 106 (100 %) и 77 (42 %); ИК: 1670, 1720  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) (м. д.): 2,55 (2H, m), 3,71 (1H, t,  $J$  6 Гц), 3,92 (2H, m), 7,21 (2H, d,  $J$  8 Гц), 7,35 (1H, t,  $J$  8 Гц), 7,62 (2H, d,  $J$  8 Гц);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) (м. д.): 21, 47, 48, 121, 127, 130, 138, 170 и 172.

8. Обработка двух показанных ниже соединений основанием дает неизвестное соединение со спектрами, приведенными ниже. Какова его структура?



$m/z$  241 ( $M^+$ , 60 %); 90 (100 %) и 89 (62 %);  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) (м. д.): 3,89 (1H, d,  $J$  3 Гц), 4,01 (1H, d,  $J$  3 Гц), 7,31 (5H, s), 7,54 (2H, d,  $J$  10 Гц) и 8,29 (2H, d,  $J$  10 Гц);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) (м. д.): 62, 64, 122, 125, 126, 127, 130, 136, 144 и 148 (последние три сигнала слабые).

9. Обработка приведенного ниже эпоксикетона  $TsNHNH_2$  приводит к соединению со следующими спектральными данными. Определите его структуру.



Подсказка: вы можете вернуться к комментариям на с. 497–500, прежде чем отвечать на этот вопрос.  $m/z$ : 138 ( $M^+$ , 12 %), 109 (56 %), 95 (100 %), 81 (83 %), 82 (64 %) и 79 (74 %); ИК: 3290, 2115, 1710  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) (м. д.): 1,12 (6H, s), 2,02 (1H, t,  $J$  3 Гц), 2,15 (3H, s), 2,28 (2H, d,  $J$  3 Гц) и 2,50 (2H, s);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) (м. д.): 26, 31, 32, 33, 52, 71, 82 и 208.

10. Реакция эпоксиспирта с LiBr в толуоле дает с выходом 92 % соединение 10A. Определите его структуру.



Соединение 10A:  $m/z$   $C_8H_{12}O$ ;  $v_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1685, 1618;  $\delta_H$  (м. д.): 1,26 (6H, s), 1,83 (2H, t,  $J$  7 Гц), 2,50 (2H, dt,  $J$  2,6 и 7 Гц), 6,78 (1H, t,  $J$  2,6 Гц) и 9,82 (1H, s);  $\delta_C$  (м. д.): 189,2; 153,4; 152,7; 43,6; 40,8; 30,3 и 25,9.

11. Самки хлопкового долгоносика (вредителя хлопковых посевов) выделяют два изомерных соединения, которые привлекают самцов к пище и спариванию. Несколько миллиграммов двух изомерных соединений грандизола и *Z*-охтоденола были выделены из 4,5 млн особей насекомых. Определите структуры этих соединений на основании приведенных ниже спектроскопических данных. Сигналы, отмеченные звездочкой, относятся к протонам, способным к обмену с  $D_2O$ .

*Z*-охтоденон:  $m/z$  154 ( $C_{10}H_{18}O$ ), 139, 136, 121, 107, 69 (100 %);

$v_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1660;  $\delta_H$  (м. д.): 0,89 (6H, s), 1,35–1,70 (4H, широкий m), 1,41 (1H, s\*), 1,96 (2H, s), 2,06 (2H, t,  $J$  6 Гц), 4,11 (2H, d,  $J$  17 Гц) и 5,48 (1H, t,  $J$  7 Гц). Грандизол:  $m/z$  154 ( $C_{10}H_{18}O$ ), 139, 136, 121, 109, 68 (100 %);  $v_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3630, 3250–3550 и 1642;  $\delta_H$  (м. д.): 1,15 (3H, s), 1,42 (1H, dddd,  $J$  1,2; 6,2; 9,4; 13,4 Гц), 1,35–1,45 (1H, m), 1,55–1,67 (2H, m), 1,65 (3H, s), 1,70–1,81 (2H, m), 1,91–1,99 (1H, m), 2,52\* (1H, широкий t,  $J$  9,0 Гц), 3,63 (1H, ddd,  $J$  5,6; 9,4; 10,2 Гц), 3,66 (1H, ddd,  $J$  6,2; 9,4; 10,2 Гц), 4,62 (1H, широкий s) и 4,81 (1H, широкий s);  $\delta_C$  (м. д.): 19,1; 23,1; 28,3; 29,2; 36,8; 41,2; 52,4; 59,8; 109,6 и 145,1.

12. Определите структуры продуктов следующих реакций:



Спектроскопические данные для соединения 12А:  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{OP}$ ; ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1610, 1235;  $\delta_{\text{H}}$  (м. д.): 6,5–7,5 (5H, m), 6,42 (1H, t,  $J$  17 Гц), 7,47 (1H, dd,  $J$  17, 23 Гц) и 2,43 (6H, d,  $J$  25 Гц).

Спектроскопические данные для соединения 12В: ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ); ИК: только колебания СН и полосы в области отпечатков пальцев:  $\delta_{\text{H}}$  (м. д.): 7,25 (5H, s), 4,28 (1H, d,  $J$  4,8 Гц); 3,91 (1H, d,  $J$  4,8 Гц), 2,96 (3H, s), 1,26 (3H, s) и 0,76 (3H, s).

13. Идентифицируйте соединения, получающиеся в следующих реакциях. *Предупреждение!* Не пытайтесь определить структуры продуктов на основании строения исходных веществ и общих соображений, используйте спектроскопические данные. Образуются соединения небольшой молекулярной массы, и для определения их структуры вполне достаточно только данных ЯМР  $^1\text{H}$ .

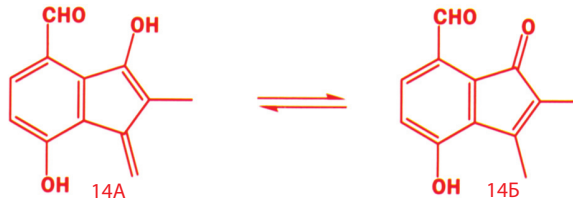


Соединение 13А ( $\text{C}_4\text{H}_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  (м. д.): 5,35 (2H, s), 1,00 (4H, s).

Соединение 13В ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$ ):  $\delta_{\text{H}}$  (м. д.): 3,0 (2H, s), 0,90 (2H, d,  $J$  3 Гц) и 0,80 (2H, d,  $J$  3 Гц).

Соединение 13В ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$ )  $\delta_{\text{H}}$  (м. д.): 3,02 (4H, d,  $J$  5 Гц) и 1,0 (2H, квинтет,  $J$  5 Гц).

14. Кристаллический антибиотик желтого цвета фрустулозин был выделен из плесени в 1975 г. Было сделано предположение о том, что это соединение является равновесной смесью изомеров 14А и 14Б. Однако спектр ЯМР ясно показал, что это одно соединение, а не смесь веществ. Что еще указывает на ошибочность первоначального предположения? Определите наиболее подходящую структуру. Сигналы, помеченные звездочкой, относятся к протонам, способным к обмену с  $\text{D}_2\text{O}$ .



Фрустулозин:  $m/z$  202 (100 %), 187 (20 %), 174 (20 %);  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3279, 1645, 1613 и 1522;  $\delta_{\text{H}}$  (м. д.): 2,06 (3H, dd,  $J$  10, 1,6 Гц), 5,44 (1H, dq,  $J$  2,0, 1,6 Гц), 5,52 (1H, dq,  $J$  2,0, 1,0 Гц), 4,5\* (1H, широкий s), 7,16 (1H, d,  $J$  9,0 Гц), 6,88 (1H, dd,  $J$  9,0; 0,4 Гц), 10,31 (1H, d,  $J$  0,4 Гц) и 11,22\* (1H, широкий s);  $\delta_{\text{C}}$  (м. д.): 22,8; 80,8; 100,6; 110,6; 118,4; 118,7; 112,6; 125,2; 126,1; 151,8; 154,5 и 195,6.

*Предупреждение!* Это трудная задача! Не зря же авторы сначала ошиблись в ее решении.

*Подсказка.* Подумайте о том, нельзя ли получить то же значение степени ненасыщенности соединения без второго кольца.

**Возвращаясь к прочитанному**

- Изображение органических молекул (гл. 2)
- Структуры органических молекул (гл. 4)
- Присоединение нуклеофилов к карбонильной группе (гл. 9)
- Нуклеофильное замещение у карбонильного атома углерода (гл. 12)

**Обсуждаемые проблемы**

- Трехмерная структура молекул
- Молекулы и их зеркальные изомеры
- Симметрия молекул
- Разделение зеркальных изомеров молекул
- Диастереомеры
- Геометрия молекул и их биологическая активность
- Как изображают стереохимию молекул и реакций

**Заглядывая вперед**

- Диастереоселективность (гл. 34)
- Факторы, влияющие на геометрию алкенов (гл. 31)
- Органический синтез в действии (гл. 25)
- Факторы, влияющие на стереохимию реакций циклических соединений (гл. 33)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Химия живого (гл. 49–51)

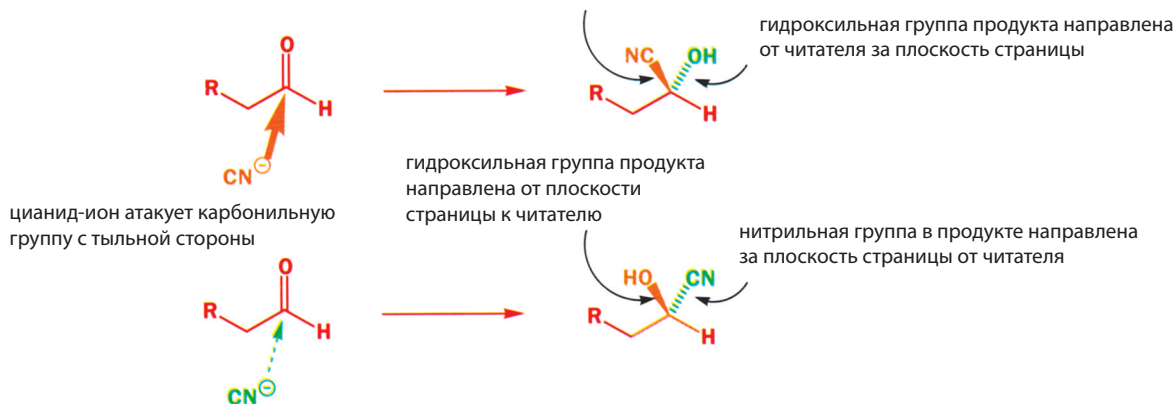
## Некоторые соединения могут существовать в виде пары зеркальных изомеров

Одной из первых реакций, с которой вы познакомились в гл. 6, была реакция между альдегидом и цианид-ионом. В результате этой реакции образуется **циангидрин** – соединение, содержащее одновременно нитрильную и гидроксильную группы.



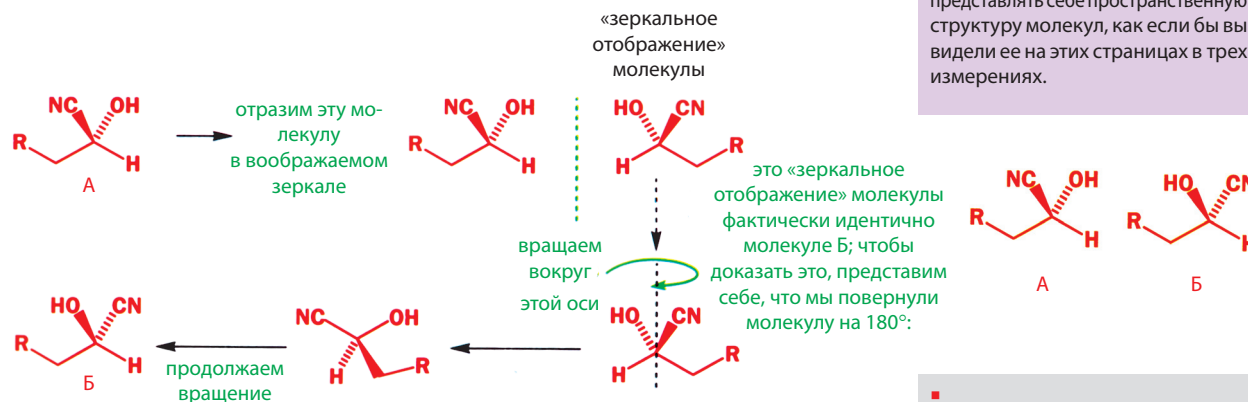
Сколько продуктов образуется в этой реакции? Очевидный ответ – один: в реакцию вступил один альдегид, в ней принимает участие только один цианид-ион, и эти частицы могут реагировать только одним возможным способом. Но это не совсем верно. Действительно, при обсуждении в гл. 6 мы

цианид-ион атакует карбонильную группу с фронтальной стороны      нитрильная группа в продукте направлена от плоскости страницы к читателю



игнорировали (поскольку в тот момент это было не столь важно) тот факт, что карбонильная группа альдегида имеет две стороны. Цианид-ион может атаковать ее с любой из двух сторон; и в результате образуются два различных продукта.

Но действительно ли эти два продукта различны? Если мы нарисуем их рядом и попытаемся расположить их таким образом, чтобы они казались идентичными, то окажется, что это сделать невозможно. Вы можете проверить это, сделав модели двух структур. Эти структуры нельзя наложить друг на друга, следовательно, они не идентичны. Фактически, они являются **зеркальными отображениями** друг друга: отображение в зеркале одной из структур (А) дает структуру, которая *идентична* структуре Б.



Две структуры, не являющиеся идентичными, но представляющие собой зеркальные отображения друг друга (подобно этим двум структурам), называют **энантиомерами**. Структуры, которые нельзя наложить на их зеркальное отображение и которые, следовательно, существуют в виде пары энантиомеров, называют **хиральными**. В обсуждавшейся реакции цианид-ионы с равной вероятностью атакуют молекулу альдегида как «с фронта», так и «с тыла», поэтому мы получаем смесь энантиомеров в соотношении 50 : 50.

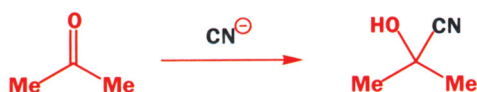
► При чтении этой главы вам придется постоянно проводить мысленные манипуляции с трехмерными структурами молекул. Однако на плоскости эти структуры можно нарисовать только в двух измерениях, поэтому мы предлагаем вам воспользоваться специальным набором для конструирования молекул и с его помощью делать модели тех молекул, о которых пойдет речь. Это поможет вам через некоторое время легко представлять себе пространственную структуру молекул, как если бы вы видели ее на этих страницах в трех измерениях.

■ Запомните, что жирная линия соответствует связи, направленной от плоскости страницы к читателю, а прерывистая линия – связи, направленной от читателя за плоскость страницы.

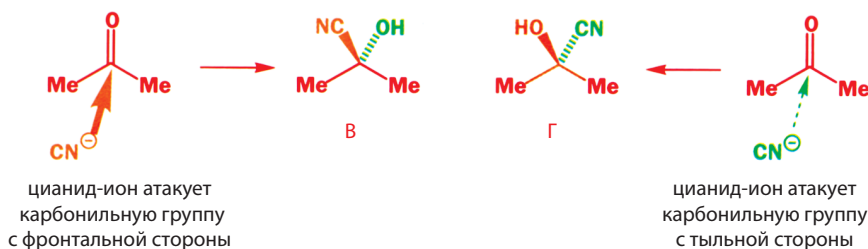
## • Энантиомеры и хиральность

- Энантиомерами называют структуры, которые не идентичны, но представляют собой зеркальные отображения друг друга.
- Структура хиральна, если ее нельзя наложить на ее зеркальное отображение.

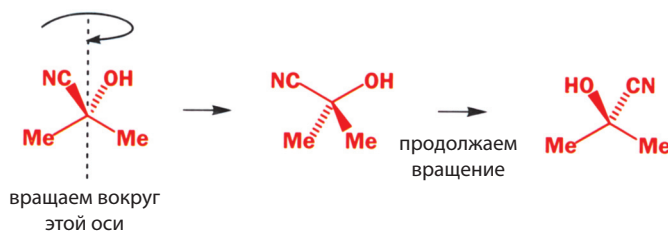
Рассмотрим теперь другую аналогичную реакцию, с которой вы также уже встречались в данном учебнике, – присоединение цианид-иона к ацетону.



В результате этой реакции также образуется циангидрин. Можно было бы подумать, что атака цианид-иона с фронтальной и с тыльной стороны молекулы ацетона также должна вести к образованию двух структур (В и Г).



Однако в данном случае при вращении одной из структур мы получим другую структуру. Эти две структуры можно наложить друг на друга, т. е. они идентичны.

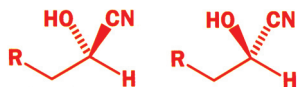
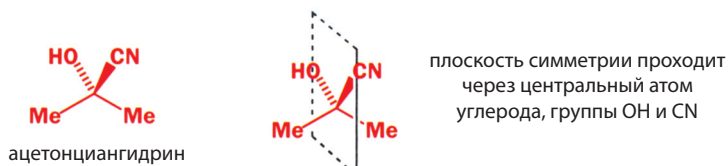


Убедитесь, что вы действительно поняли это различие: В и Г – идентичные молекулы, в то время как А и Б являются зеркальными отображениями друг друга. При отображении в зеркале В и Г не отличаются друг от друга, эти структуры можно наложить на их зеркальные отображения, и, следовательно, они не могут существовать в виде пары энантиомеров. Структуры, которые можно наложить на их зеркальные отображения, называются **ахиральными**.

- Ахиральные структуры можно наложить на их зеркальные отображения.

### Хиральные молекулы не имеют плоскости симметрии

В чем заключается принципиальное различие между этими двумя соединениями, почему одно можно наложить на его зеркальное отображение, а другое – нет? Все дело в симметрии молекулы. Ацетонциангидрин имеет плоскость симметрии, которая проходит через молекулу. Эта плоскость как бы разрезает центральный атом углерода и группы OH и CN пополам, оставляя по одной метильной группе по разные стороны плоскости.



Напротив, циангидрин, образованный из альдегида, не имеет плоскости симметрии: если рассмотреть плоскость, в которой лежат группы  $\text{RCH}_2$  и H, то по одну сторону от этой плоскости будет находиться группа OH, а по другую – CN. Если же рассмотреть перпендикулярную ей плоскость, то по одну сторону от нее лежит H, а по другую –  $\text{RCH}_2$ . Эта молекула полностью асимметрична, поэтому соединение существует в виде пары энантиомеров.



## • Плоскости симметрии и хиральность

- Любая структура, не имеющая плоскости симметрии, может существовать в виде двух зеркальных форм (*энантиомеров*).
- Любая структура, имеющая плоскость симметрии, не может существовать в виде смеси двух энантиомеров.

Вообще говоря, это утверждение не совсем точно, но оно подчеркивает очень важную концепцию, поэтому до поры до времени мы будем использовать его в качестве основополагающего подхода.

Под «структурой» в данном случае мы имеем в виду не только химическую структуру. Те же самые правила применимы к любому объекту. Некоторые примеры различных объектов из окружающего нас мира помогут яснее понять эти идеи. Посмотрите вокруг себя, и вы увидите множество хиральных объектов: машину, ножницы, шуруп (но не отвертку), а также любые предметы, содержащие какие-либо записи, например эту страницу. А теперь посмотрите на ахиральные объекты, имеющие плоскость симметрии: кастрюлю, кресло, а также на многие другие предметы, сделанные человеком, на которых нет каких-либо надписей. Самый же важный хиральный объект – рука человека.

### Некоторые примеры

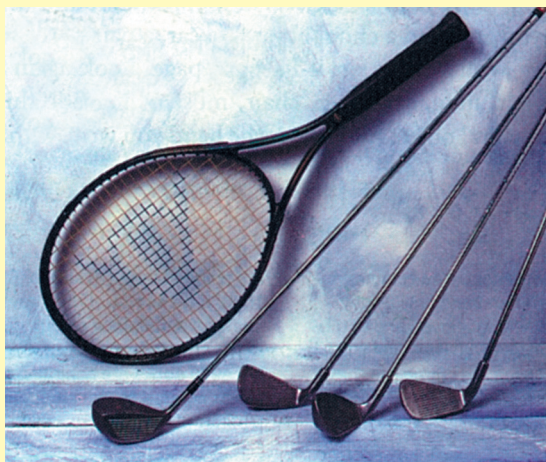
#### Перчатки, руки и носки

Большинство перчаток представляют собой пару неидентичных форм, являющихся зеркальным отображением друг друга: на левую руку можно надеть только левую перчатку, а на правую руку – только правую. Это свойство перчаток и рук стало основой для появления слова «хиральность»: (*cheir* в переводе с греческого означает «рука»). Руки и перчатки являются хиральными объектами; они не имеют плоскости симметрии, поэтому левую перчатку нельзя наложить на ее зеркальное отображение (правую перчатку). Ноги и обувь также хиральны. Но носки (обычно!) ахиральны. Хотя иногда мы с трудом находим два носка одинаковой расцветки, но, найдя их, никогда не имеем проблем с тем, какой носок на какую ногу надеть, поскольку носки ахиральны. Пара носков производится как два идентичных предмета, каждый из которых имеет плоскость симметрии.

Древние египтяне не обращали внимания на хиральность рук, и на рисунках люди и даже фараоны часто изображались с двумя левыми или двумя правыми руками – они просто не видели необходимости отмечать это различие.







### Теннисные ракетки и клюшки для гольфа

Если вы левша и хотите играть в гольф, вам либо придется играть как правша, либо искать набор клюшек для гольфа для левшей. Следовательно, клюшки для гольфа хиральны, они могут существовать как любой из двух энантиомеров. Вы легко это определите, взглянув на клюшку для гольфа. Она не имеет плоскости симметрии, поэтому должна быть хиральной. Напротив, левша-теннисист не имеет подобных проблем, используя ту же самую ракетку, что и теннисист-правша. Более того, современные теннисисты иногда по ходу игры переключают ракетку из руки в руку. Посмотрите на теннисную ракетку. Она имеет плоскость симметрии, поэтому ахиральна и не может существовать в виде двух разных форм, являющихся зеркальными отображениями друг друга.

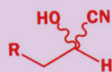
### • Подведем итоги:

- Структура *имеющая* плоскость симметрии, *ахиральна*; ее можно наложить на ее зеркальное отображение, поэтому она *не может* существовать в виде двух энантиомеров.
- Структура, *не имеющая* плоскости симметрии, *хиральна*; ее *нельзя* наложить на ее зеркальное отображение, поэтому она *может* существовать в виде двух энантиомеров.

### Хиральные (стереогенные) центры

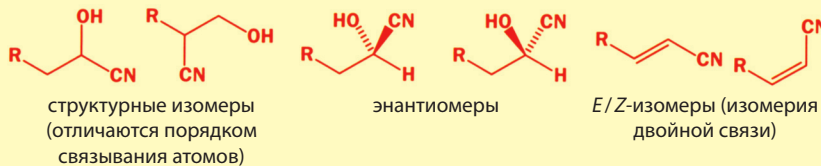
Вернемся к продукту реакции между альдегидом и цианид-ионом. Выше мы установили, что это соединение, будучи хиральным, может существовать в виде двух энантиомеров. Ясно, что энантиомеры являются изомерами, поскольку они состоят из одинаковых атомов, соединенных между собой разными способами. В частности, энантиомеры представляют собой тип изомеров, называемый **стереоизомерами**, поскольку эти изомеры отличаются не порядком связывания атомов, а только пространственным расположением атомов в молекуле.

► Если при описании трехмерной структуры молекулы для представления связи не используются жирные и прерывистые линии, то это означает, что речь идет о двух энантиомерах молекулы (иногда в таких случаях для изображения связи используют волнистые линии). В принципе, если волнистые линии используются для изображения связи, то это можно понимать двояко: либо, как в данном примере, присутствуют оба стереоизомера, либо имеется один стереоизомер, но точное строение его неизвестно.



### Стереоизомеры и структурные изомеры

Изомерами называют соединения, которые содержат одни и те же атомы, но при этом они связаны между собой разными способами. Если два изомера отличаются порядком связывания атомов, такие изомеры называют структурными **изомерами**. Если порядок связывания атомов одинаков, такие изомеры называют **стереоизомерами**. Энантиомеры представляют собой пример стереоизомеров; E- и Z-изомеры при двойной связи – это тоже стереоизомеры. Далее мы встретим и другие типы стереоизомерии.

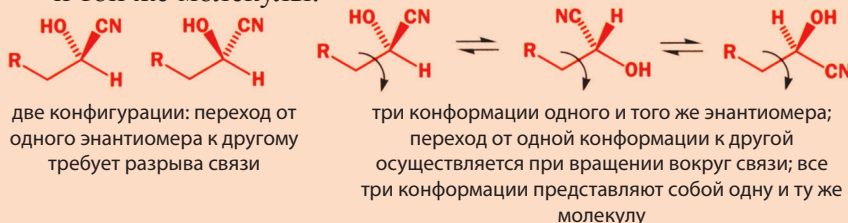


стереоизомеры: порядок связывания между атомами одинаковый, но они отличаются пространственным расположением атомов друг относительно друга

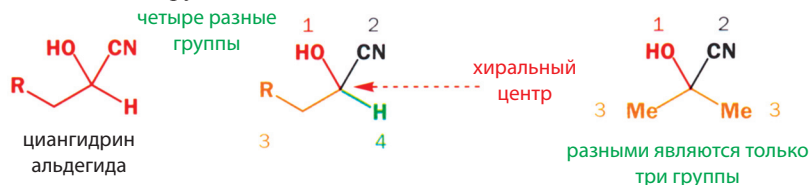
Теперь познакомимся еще с двумя понятиями, которые более подробно обсуждаются в гл. 17; это *конфигурация* и *конформация*. Два стереоизомера действительно являются разными молекулами, поскольку они не могут превращаться друг в друга без разрыва хотя бы одной связи. О таких молекулах говорят, что они имеют разную **конфигурацию**. Но практически любая молекула может существовать в различных **конформациях**. Две конформации различаются только в течение того времени, пока в молекуле сохраняется относительное расположение атомов; но они легко превращаются друг в друга при вращении вокруг соответствующих связей. Так, все люди имеют одинаковую *конфигурацию*: две руки, соединенные с плечами. Но мы постоянно принимаем различные конформации: сгибаем руки, поднимаем их, изгибаем, указываем на что-то и т. д.

### • Конфигурация и конформация

- Для изменения *конфигурации* молекулы необходим разрыв связи (связей)
- Разные конфигурации – это разные молекулы.
- Изменение конформации молекулы происходит при вращении вокруг связи (связей), но не требует ее (их) разрыва.
- Конформации молекулы легко превращаются друг в друга, и все они представляют собой форму существования одной и той же молекулы.



Циангидрин альдегида – хиральная молекула, поскольку не имеет плоскости симметрии. Действительно, плоскости симметрии и быть *не может*, поскольку молекула содержит тетраэдрический атом углерода, связанный с четырьмя разными группами: OH, CN, RCH<sub>2</sub> и H. Такой атом углерода называют **хиральным** или **стереогенным центром**. Продукт реакции цианид-иона с ацетоном не хирален; он имеет плоскость симметрии и в нем нет хирального центра, поскольку с центральным атомом углерода связаны две одинаковые группы.

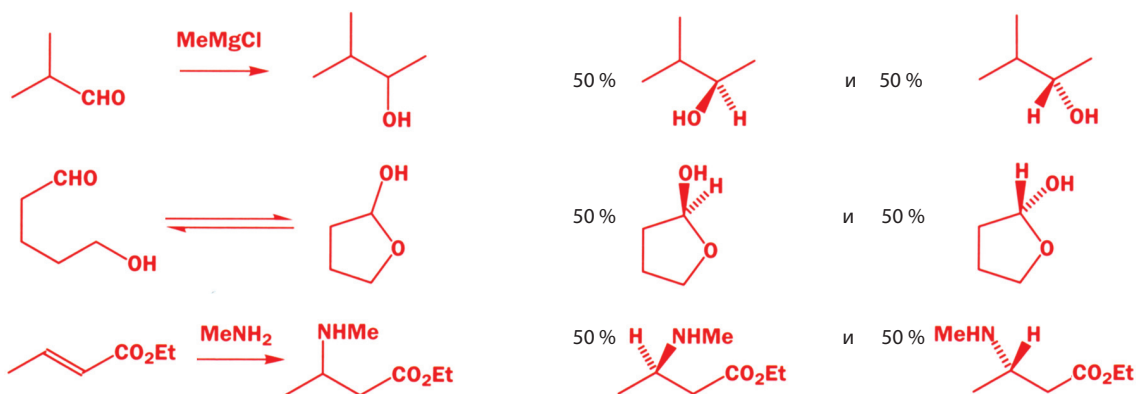


- Если молекула содержит атом углерода, с которым соединены четыре разных заместителя, то эта молекула не имеет плоскости симметрии и, следовательно, должна быть хиральной. Атом углерода, с которым соединены четыре разных заместителя, называют **хиральным** или **стереогенным центром**.

Как было показано выше, два энантиомера циангидрина альдегида образуются в результате атаки цианид-иона на карбонильную группу альдегида с двух сторон. Однако так как отсутствуют факторы, благодаря которым атака с одной стороны была бы более предпочтительной, чем атака с противоположной стороны, два энантиомера образуются в равных количествах. Смесь равных количеств пары энантиомеров называют **рацемической смесью**.

- **Рацемическая смесь** – это смесь двух энантиомеров, взятых в равных количествах. Этот принцип очень важен. Никогда не забывайте, что если исходные реагенты были ахиральными, а продукты реакции являются хиральными, то они должны образовываться в виде рацемической смеси двух энантиомеров.

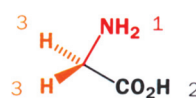
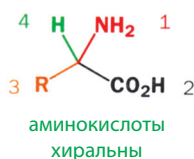
Ниже приведено несколько реакций, в которых из ахиральных исходных реагентов образуются хиральные продукты. Указанный выше принцип справедлив во всех случаях – во всех реакциях образуется равное количество двух энантиомеров (рацемическая смесь).



Молекулы хиральны, если они не имеют плоскости симметрии. Легко видеть, что в аминокислотах плоскость симметрии отсутствует, поскольку они (за исключением глицина) содержат хиральный центр.

### *Многие хиральные молекулы существуют в природе в виде единственного энантиомера*

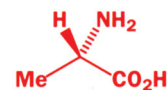
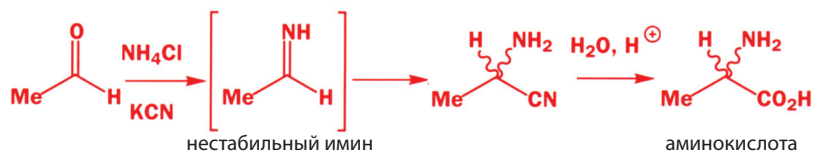
Вернемся к простым, но хиральным молекулам природных аминокислот. Все они содержат атом углерода, с которым связаны аминогруппа, карбоксильная группа, атом водорода и группа R, которая различна в различных аминокислотах. Поэтому если R не равно H (как в молекуле глицина), то аминокислоты всегда содержат хиральный центр и их молекулы не имеют плоскости симметрии.



за исключением глицина, для которого плоскость страницы, проходящая через атомы C, N и группу CO<sub>2</sub>H, является плоскостью симметрии

Аминокислоты можно получить в лаборатории достаточно простым путем. Например, на приведенной далее схеме показан синтез аланина. Это вариант синтеза Штрекера, с которым мы уже встречались в гл. 12.

Лабораторный синтез рацемического аланина из ацетальдегида



аланин, экстрагируемый из растений, содержит только этот энантиомер

Аланин, полученный этим способом, должен быть рацемическим, поскольку исходные субстраты ахиральны. Но если мы выделим аланин из природного источника, например при гидролизе растительных белков, то обнаружим, что природный аланин существует в виде единственного энантиомера, структура которого приведена на полях. Образцы хиральных соединений, которые содержат только один энантиомер, называют **энантиомерно чистыми**. То, что «природный» аланин содержит только один энантиомер, известно из результатов его изучения методом рентгеноструктурного анализа.

### Энантиомерный аланин

Фактически Природа иногда (но очень редко) использует и второй энантиомер аланина, например при конструировании стенок клеток бактерий. Селективность некоторых антибиотиков (например, ванкомицина) обусловлена тем, что они «детектируют» фрагменты с этим «неприродным» аланином и разрушают стенки клеток, которые его содержат.

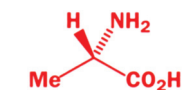
Прежде чем перейти к следующему разделу, заметим, что химики нередко путают понятия «хиральный» и «энантиомерно чистый». Любое соединение, молекула которого не имеет плоскости симметрии, хирально. Любой образец хирального соединения, который содержит только молекулы одного и того же энантиомера, является энантиомерно чистым. *Все* молекулы аланина хиральны, поскольку структура аланина не имеет плоскости симметрии, но аланин, *получаемый в лаборатории указанным выше методом*, является рацемическим, т. е. смесью энантиомеров в соотношении 50:50, в то время как аланин, *выделенный из природных источников*, является энантиомерно чистым.

Большинство встречающихся в природе молекул хиральны: вероятность того, что сложная молекула не будет иметь плоскости симметрии, выше, чем вероятность того, что она будет ее иметь. Почти все эти хиральные молекулы в живых организмах существуют не в виде рацемической смеси, а в виде единственного энантиомера. Это очень важно, например, при создании новых лекарственных средств, и позднее мы еще вернемся к этой проблеме.

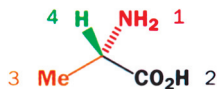
### Использование R/S-номенклатуры для описания конфигурации хирального центра

Приступая к более детальному обсуждению единственного энантиомера хиральной молекулы, сначала рассмотрим, как химики объясняют, с каким из двух энантиомеров они имеют дело. Конечно, мы можем нарисовать структурную формулу, указав на ней, какая группа расположена за плоскостью страницы, а какая направлена на читателя. Это наилучший способ при описании достаточно сложных молекул. Но есть и другой способ. Мы можем использовать индексы *R* и *S* для описания конфигурации групп у хирального центра молекулы. Применение этих индексов основано на ряде правил, которые мы проиллюстрируем на примере молекулы природного аланина.

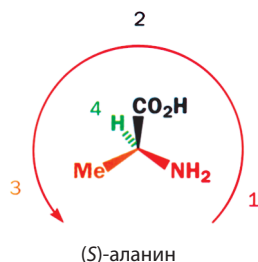
► Помните, что мы используем слово *конфигурация* для описания пространственного расположения связей вокруг центрального атома. Конфигурации не могут быть изменены без разрыва связи.



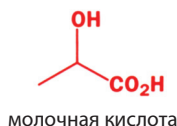
природный аланин



Эти же правила определения старшинства используют и для определения *E*- и *Z*-изомерии алкенов (см. с. 57, т. 2). Иногда их называют правилами Кана–Ингольда–Прелога в честь разработавших их ученых.



(S)-аланин

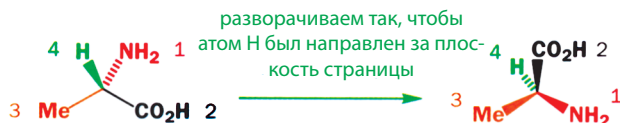


молочная кислота

1. Определим старшинство каждого заместителя при хиральном центре. Атомы, имеющие больший атомный номер, считаются более старшими.

Хиральный центр аланина связан с одним атомом азота (атомный номер 7), двумя атомами углерода (атомный номер 6) и одним атомом водорода (атомный номер 1). Из этих четырех заместителей самым старшим является группа  $\text{NH}_2$ , так как N имеет **наибольший атомный номер**. Второй и третьей по старшинству должны быть группы  $\text{CO}_2\text{H}$  и  $\text{CH}_3$ , а самым младшим заместителем является атом водорода. Теперь необходимо определить, какая из двух групп –  $\text{CO}_2\text{H}$  и  $\text{CH}_3$  – является старшей. В первой атом углерода связан с атомами кислорода (атомный номер 8), а во второй – только с атомами водорода (атомный номер 1). Поэтому группа  $\text{CO}_2\text{H}$  старше, чем группа  $\text{CH}_3$ ; иными словами, второй по старшинству является группа  $\text{CO}_2\text{H}$ , а третьей – группа  $\text{CH}_3$ .

2. Определив старшинство заместителей, развернем молекулу таким образом, чтобы самый младший заместитель был направлен от нас. В молекуле природного аланина самым младшим заместителем является атом водорода (H). Поэтому нам нужно смотреть на молекулу таким образом, чтобы атом H был направлен за плоскость страницы, как здесь показано.



3. Теперь посмотрим, в каком порядке расположились заместители по их старшинству 1–2–3. Если этот порядок соответствует движению по часовой стрелке, то хиральному центру приписывается *R*-конфигурация, а если против часовой стрелки – *S*-конфигурация.

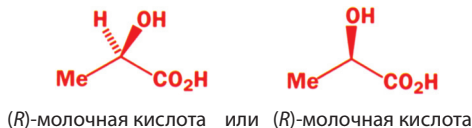
Чтобы наглядно представить себе это, вообразите, что вы управляете автомобилем, поворачивая руль в направлении уменьшения старшинства заместителей. Если вы поворачиваете руль вправо (right), конфигурация хирального центра *R*, а если влево, то *S*. Для молекулы природного аланина движение от  $\text{NH}_2$  (старший заместитель, старшинство 1) к  $\text{CO}_2\text{H}$  (2) и далее к  $\text{CH}_3$  (3) происходит против часовой стрелки (поворот налево), поэтому такой энантиомер называют (*S*)-аланин.

Теперь попытаемся осуществить переход от конфигурационного индекса к структуре. Возьмем, например, молочную кислоту. Молочная кислота образуется при скисании молока под действием бактерий; кроме того, она накапливается в мышцах человека при интенсивной нагрузке, особенно при недостаточном количестве кислорода. В ходе ферментации часто образуется рацемическая молочная кислота, однако некоторые типы бактерий производят исключительно (*R*)-молочную кислоту. Напротив, молочная кислота, которая образуется в мышцах, имеет (*S*)-конфигурацию.



В качестве упражнения нарисуйте трехмерную структуру (*R*)-молочной кислоты. (Возможно, вам будет легче сначала нарисовать оба энантиомера, а потом определить конфигурацию хирального центра в каждом из них.)

Нужно нарисовать следующие структуры:

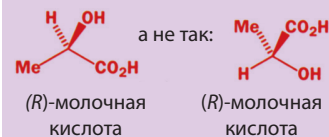


Напоминаем, что если мы будем получать молочную кислоту в лаборатории из простых ахиральных исходных субстратов, мы получим рацемическую смесь (*R*)- и (*S*)-молочных кислот. Реакции в живых организмах приводят к энантиомерно чистым соединениям, поскольку они протекают с участием ферментов, которые сами являются энантиомерно чистыми соединениями, образованными из (*S*)-аминокислот.

### Существуют ли различия в химических свойствах двух энантиомеров?

Ответ на вопрос, заданный в заголовке, звучит коротко – *нет*. В качестве примера можно взять (*S*)-аланин (т. е. аланин, выделенный экстракцией из растений) и (*R*)-аланин (энантиомер, входящий в состав стенок клеток некоторых бактерий). Они имеют одинаковые спектры ЯМР и ИК-спектры и обладают одинаковыми физическими свойствами, но за одним важным исключением. При пропускании через раствор (*S*)-аланина плоскополяризованного света плоскость поляризации отклоняется вправо. Напротив, раствор (*R*)-аланина вращает плоскополяризованный свет влево.

Напоминаем, что в гл. 3 мы условились, что атомы водорода при стереогенных центрах (хотя тогда мы их так не называли) можно не рисовать, а достаточно только помнить, что водород находится в четвертой вершине воображаемого тетраэдра, образованного заместителями вокруг центрального атома углерода. Изображая стереогенный центр, пытайтесь соблюдать еще одно важное правило: при прочих равных условиях всегда рисуйте углеродный скелет в плоскости страницы, иными словами, пытайтесь нарисовать так:



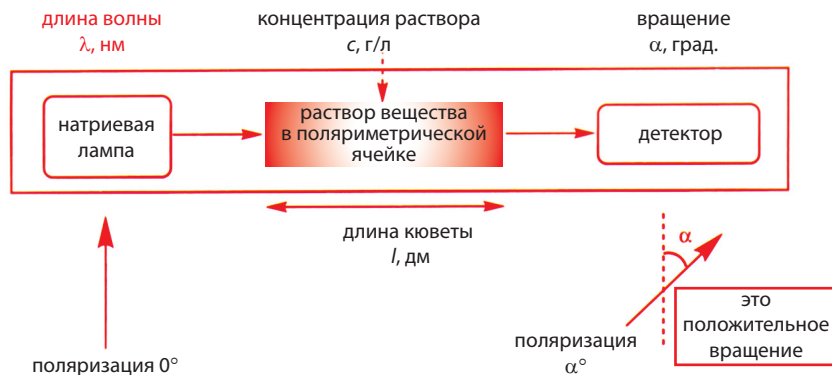
Оба этих изображения правильны, но первое позволяет легче обсуждать стереохимические проблемы, когда мы рассматриваем молекулы с несколькими хиральными центрами.

Подробнее к этому вопросу мы вернемся в гл. 45.

## Вращение плоскополяризованного света называют оптической активностью

Изучение вращения плоскополяризованного света называют поляризиметрией; это самый простой способ определения, является ли образец рацемическим или он содержит один энантиомер в большем количестве, чем другой. Поляризиметрические измерения проводят в поляризиметре, который состоит из источника монохроматического света (света, характеризующегося только какой-то одной длиной волны) с поляризатором, фиксатора образца, в ко-

определение  
удельного  
вращения  $[\alpha]$



▶ **Плоскополяризованный свет** можно рассматривать как пучок света, в котором колебания всех световых волн лежат в одной и той же плоскости. Такой пучок получают, пропуская свет через поляризующий фильтр.



▶ Отметим, что, хотя оптическое вращение измеряется в градусах, значения  $[\alpha]_D$  обычно приводятся без указания единиц.

■ Значение  $[\alpha]_D$  можно использовать как меру энантиомерной чистоты образца. Иными словами, оно показывает, какое количество каждого энантиомера содержится в данном образце. Мы вернемся к обсуждению этого вопроса в гл. 45 (т. 3).

торый помещают ячейку с раствором изучаемого соединения, и детектора, с помощью которого определяется угол вращения плоскости поляризации света: положительному значению соответствует вращение вправо, отрицательному – вращение влево.

### Удельное вращение

Величина угла, на который образец вещества (обычно в растворе) вращает плоскополяризованный свет, зависит от ряда факторов, наиболее важными из которых являются длина оптического пути (размер кюветы, в которой находится раствор вещества), концентрация, температура, природа растворителя и длина волны. Обычно оптическое вращение измеряют при 20 °C в таких растворителях, как этанол или хлороформ, и используют свет натриевой лампы с длиной волны 589 нм.

Наблюдаемый угол вращения плоскополяризованного света обозначается символом  $\alpha$ . Разделив это значение на длину пути  $l$  (в дециметрах) и концентрацию  $c$  (в г/л), мы получаем значение  $[\alpha]$ , которое является специфической характеристикой изучаемого соединения. Ее называют удельным вращением вещества. Выбор единицы измерения произволен и даже эксцентричен, но это универсальный способ, поэтому мы также используем именно его.

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{cl}$$

Большинство значений  $[\alpha]$  приводится как  $[\alpha]_D$  (где D показывает длину волны используемого света 589 нм, «D линия» натриевой лампы) или  $[\alpha]_D^{20}$ , где 20 – температура измерения в градусах Цельсия.

Рассмотрим в качестве примера миндальную кислоту. Ее можно выделить из миндаль в энантиомерно чистом виде.

Раствор этой кислоты (28 мг) в этаноле (1 мл) поместили в поляризметрическую ячейку длиной 10 см. При 20 °C измеренное значение оптического вращения плоскополяризованного света с длиной волны 589 нм было равно  $-4,35^\circ$  (т. е. влево на  $4,35^\circ$ ).

Чему равно значение удельного вращения этой кислоты?

Во-первых, нам необходимо перевести значение концентрации в размерность «граммы на литры»: 28 мг в 1 мл равно 0,028 г/л. Длина пути в 10 см равна 1 дм. Поэтому:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{cl} = \frac{-4,35}{0,028 \cdot 1} = -155,4$$

### Энантиомеры можно описывать с помощью знаков (+) и (–)

Два энантиомера вращают плоскополяризованный свет в противоположных направлениях, и это можно использовать для их обозначения, независимо от того, какую конфигурацию они имеют, даже если нам конфигурация неизвестна. Энантиомер, который вращает плоскополяризованный свет вправо (дает положительное значение вращения), мы можем назвать **(+)–энантиомером** (или **правовращающим энантиомером**). Напротив, энантиомер, который вращает плоскополяризованный свет влево (дает отрицательное значение вращения), называют **(–)–энантиомером** (**левовращающим энантиомером**). Направление, в котором вращается плоскость поляризации света, не зависит от того, будет ли стереогенный центр иметь *R*- или *S*-конфигурацию. В общем случае (*R*)-изомер в равной степени может быть как правовращающим, так и левовращающим. То же самое, очевидно, относится и к (*S*)-изомерам. Например, обсуждаемый энантиомер миндальной кислоты является (*R*)-(–)-миндальной



кислотой, поскольку его удельное вращение имеет отрицательное значение, а (S)-аланин является (S)-(+)-аланином. Знаки (+) и (–) были очень полезны до появления рентгеноструктурного анализа, когда химики часто не знали истинную конфигурацию изучаемой молекулы и могли различить два энантиомера только по знаку их удельного вращения.

### Энантиомеры можно описывать с помощью букв D и L

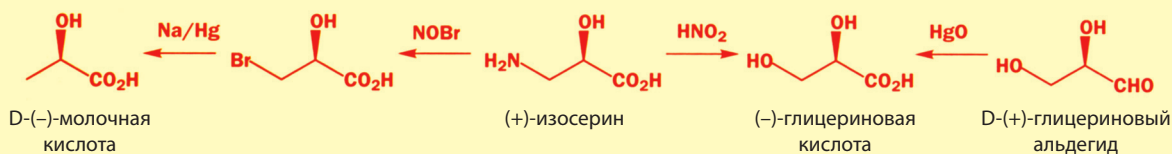
Задолго до появления рентгеноструктурного анализа химики определяли точную структуру и стереохимию многих молекул, используя сложные последовательности реакций деградации. Сложную молекулу постепенно расщепляли на ее составляющие и по строению образующихся продуктов определяли структуру исходной сложной молекулы. Что касается стереохимии молекулы, химики могли измерить удельное вращение соединения, но не могли напрямую определить его конфигурацию. Однако использование серии реакций деградации позволяло определить, имеют ли два исследуемых соединения одинаковые или противоположные конфигурации.

Глицериновый альдегид – одно из простейших хиральных соединений, существующих в природе. Именно поэтому химики избрали его в качестве стандарта для определения конфигурации других соединений. Два энантиомера глицеринового альдегида обозначают буквами D [dextrorotatory – правовращающий, (+)-энантиомер] и L [levorotatory – левовращающий, (–)-энантиомер]. Любое энантимерно чистое соединение, которое можно связать серией химических превращений с D-(+)-глицериновым альдегидом, называют D-изомером, а любое соединение, которое можно превратить в L-(–)-глицериновый альдегид, называют L-изомером. Процессы, с помощью которых проводятся такие превращения, очень медленные и трудоемкие. В настоящее время их уже не используют. На приведенной ниже схеме показана последовательность реакций, с помощью которой было определено, что (–)-молочная кислота является D-(–)-молочной кислотой. Сегодня обозначения D и L используются только для обозначения хорошо известных природных молекул, в основном уже по традиции, например для L-аминокислот

- Помните, что номенклатуры R/S, +/- и D/L не связаны друг с другом. Поэтому тот факт, что молекула имеет, скажем, R – конфигурацию, ничего не говорит о том, будет ли вещество право- или левовращающим (+ или –) или будет ли оно D- или L-изомером. Никогда не пытайтесь приписать соединению конфигурацию +/- или D/L только на основании его структуры. Аналогично, глядя на структуру молекулы, никогда не пытайтесь предсказать, будет ли это соединение вращать плоскополяризованный свет по или против часовой стрелки.

### Корреляция между D-(–)-молочной кислотой и D-(+)-глицериновым альдегидом

Здесь показана последовательность реакций, с помощью которой было доказано, что (–)-молочная кислота имеет ту же конфигурацию, что и D-(+)-глицериновый альдегид. Вряд ли вы решите повторить все эти реакции.



## Диастереомеры – стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами

Два энантиомера химически идентичны и являются зеркальными отображениями друг друга. Другие типы стереоизомеров могут иметь разные химические и физические свойства. Например, физические и химические свойства двух приведенных ниже алкенов, которые являются геометрическими изомерами (*цис–транс*-изомерами), различны, что вполне логично, поскольку они имеют разную геометрию.

бутендикарбоновые кислоты



фумаровая кислота

(*транс*-бутендикарбоновая кислота),  
т. пл. 299–300 °C

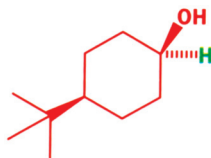


малеиновая кислота

(*цис*-бутендикарбоновая кислота)  
т. пл. 140–142 °C

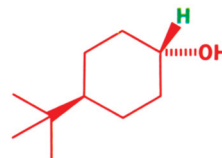
Похожий тип стереоизомерии существует и у циклических соединений. В одном из изомеров 4-*трет*-бутилциклогексанола два заместителя находятся по одну сторону от плоскости цикла, а в другом – на противоположных ее сторонах. Эти два соединения также различаются по своим химическим и физическим свойствам.

4-*трет*-бутилциклогексанол



*цис*-изомер  
*цис*-4-*трет*-бутилциклогексанол,  
т. пл. 82–83 °C

ЯРМ  $^1\text{H}$ :  $\delta_{\text{H}}$  протона, выделенного зеленым цветом, 4,02 м. д.



*транс*-изомер  
*транс*-4-*трет*-бутилциклогексанол,  
т. пл. 80–81 °C

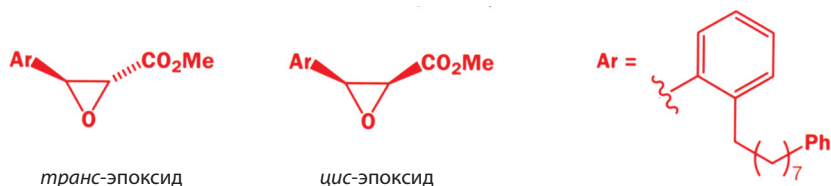
ЯРМ  $^1\text{H}$ :  $\delta_{\text{H}}$  протона, выделенного зеленым цветом, 3,50 м. д.

► Физические и химические свойства энантиомеров идентичны; физические и химические свойства диастереомеров различаются.

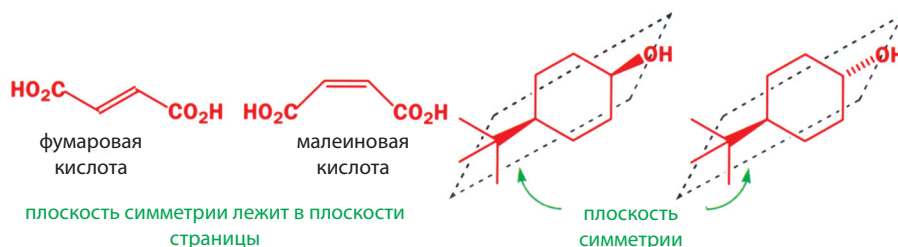
Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называют **диастереомерами** (иногда диастереоизомерами). Обе приведенные выше пары изомеров относятся к этой категории. Обратите внимание на то, что физические и химические свойства пары диастереомеров различаются.

### Диастереомеры могут быть как хиральными, так и ахиральными

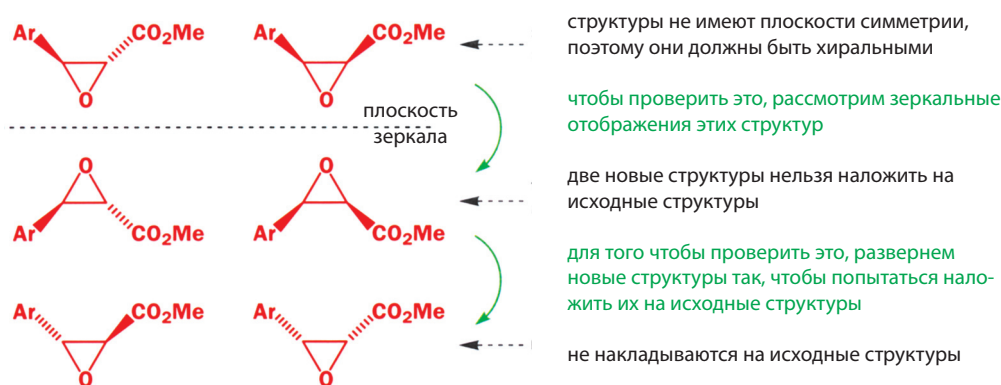
Пара эпоксидов, приведенная далее, была получена химиками из Пенсильвании в ходе разработки лекарства против астмы. Очевидно, что они являются диастереомерами и различаются по своим физическим и химическим свойствам. Реакция, использованная для получения этих соединений, приводит к образованию обоих диастереомеров, а химикам нужен был только *транс*-эпоксид. Они смогли отделить его от *цис*-диастереомера с помощью хроматографии, поскольку два диастереомера заметно различаются по полярности.



Эти диастереомеры несколько сложнее по структуре, чем обсуждавшиеся выше. Действительно, первые две пары диастереомеров, которые мы обсуждали, ахиральны. Они имеют плоскость симметрии, проходящую через молекулу.

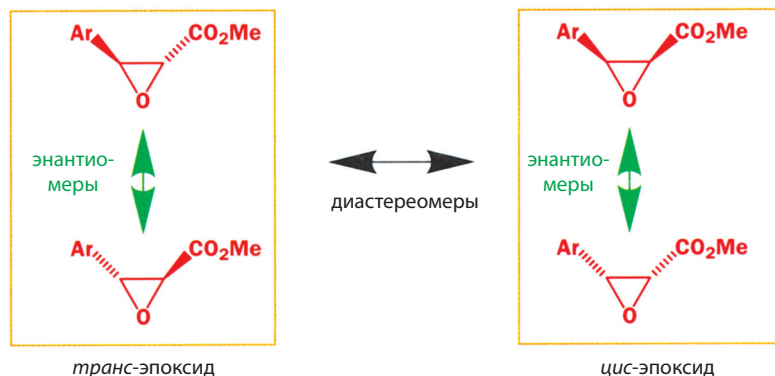


Напротив, эта последняя пара диастереомеров представляет собой хиральные молекулы. Мы можем это утверждать, поскольку они не имеют плоскости симметрии, а чтобы проверить это, нарисует зеркальные отображения этих молекул. В обоих случаях зеркальное отображение нельзя наложить на исходную структуру.



Если соединение хирально, то оно может существовать в виде двух энантиомеров. Мы только что нарисовали два энантиомера каждого диастереомера эпоксида. Этот набор из четырех структур включает два диастереомера (стереоизомера, которые не являются зеркальными отображениями друг друга). Это два различных химических соединения, *цис*- и *транс*-эпоксиды; они имеют разные химические и физические свойства. Каждый из них может существовать в виде двух энантиомеров (стереоизомеров, которые являются зеркальными отображениями друг друга), отличающихся только направлением вращения плоскости поляризации света. В результате мы имеем две пары диастереомеров и две пары энантиомеров. Определяя стереохимию соединения, всегда сначала выявите наличие диастереомеров и лишь после этого, если диастереомеры хиральны, расщепите их на энантиомеры.

На самом деле химики, изучавшие эти соединения, хотели получить только один энантиомер *транс*-эпоксида: тот стереоизомер, который показан вверху слева. Они отделили *транс*-эпоксид от *цис*-эпоксида с помощью



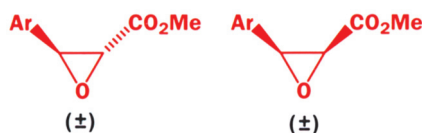
■ Мы обсудим методы синтеза энантиомерно чистых соединений несколько позже в этой главе, а также более подробно – в гл. 45 (т. 3).

хроматографии. Поскольку диастереомеры в лаборатории получали из ахиральных предшественников, оба диастереомера были получены в виде рацемической смеси двух энантиомеров. Разделение верхнего и нижнего энантиомеров *транс*-эпоксида – существенно более трудная задача, поскольку энантиомеры имеют идентичные физические и химические свойства. Поэтому для получения только нужного энантиомера химикам пришлось разрабатывать совсем другой метод синтеза, в котором используются энантиомерно чистые соединения, полученные из природных источников.

### Абсолютная и относительная конфигурация

Говоря о двух хиральных диастереомерах, мы рисуем структуру только одного энантиомера каждого диастереомера, поскольку нам нужно показать стереохимическую информацию, с помощью которой мы можем различить эти изомеры. Мы делаем это даже тогда, когда говорим о рацемической смеси двух энантиомеров. Чтобы избежать возможных ошибок, рекомендуется под структурой указывать наличие рацемической смеси, например с помощью знака « $\pm$ », который и означает «рацемический». Знак ( $\pm$ ) показывает, что мы имеем дело с «таким-то диастереомером», а не с «этим энантиомером такого-то диастереомера».

Например, мы можем сказать, что химики смогли разделить эти два диастереоизомера



но нужен им был только этот энантиомер.

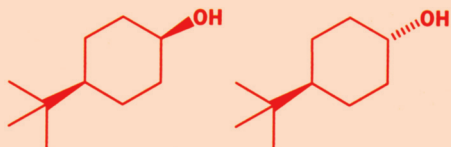


Когда стереохимическое представление молекулы используется для обозначения «одного из диастереомеров», мы представляем **относительную конфигурацию** соединения; когда же это представление обозначает «один из энантиомеров этого диастереомера», мы описываем его **абсолютную конфигурацию**. Относительная конфигурация говорит нам только об относительном расположении стереогенных центров *внутри одной молекулы*.

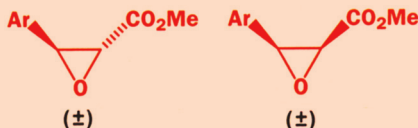
## • Энантиомеры и диастереомеры

- **Энантиомерами** называют стереоизомеры, которые являются зеркальными отображениями друг друга. Пара энантиомеров представляет собой зеркальные формы одного и того же соединения, которые имеют противоположную **абсолютную конфигурацию**.
- **Диастереомерами** называют стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Два диастереомера являются разными соединениями и имеют различную **относительную конфигурацию**.

Диастереомеры могут быть ахиральными (т. е. иметь плоскость симметрии), например:



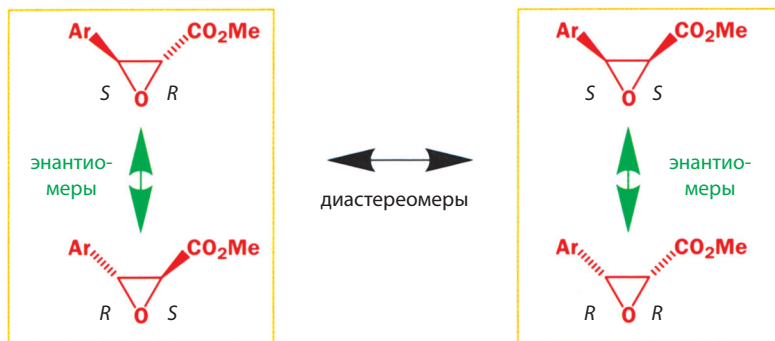
Они могут быть и хиральными (не имеют плоскости симметрии), например:



## Образование диастереомеров возможно, если структуры содержат более одного хирального центра

Проанализируем представленный на схеме на с. 532 набор из четырех стереоизомеров более детально. Все эти структуры содержат по два хиральных центра. Определите *R*- или *S*-конфигурацию каждого из хиральных центров, не заглядывая в ответ, данный ниже.

Правильное определение *R*- или *S*-конфигурации хиральных центров следующее:



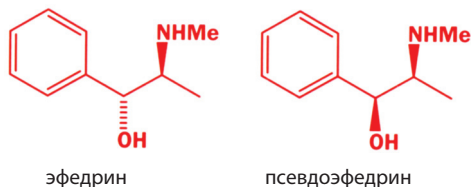
Вы должны вспомнить правила определения *R*- и *S*-конфигураций, которые были описаны на с. 526, и суметь применить их. В случае ошибки убедитесь, что вы поняли ее причину.

## • Взаимопревращения энантиомеров и диастереомеров

- Чтобы от одного *энантиомера* перейти к другому, необходимо изменить конфигурации *обоих* хиральных центров.
- Чтобы перейти от одного *диастереомера* к другому, необходимо изменить конфигурацию только *одного* из двух хиральных центров.

Если на экзамене вам попался вопрос по стереохимии, в качестве примера выберите циклическое соединение – вам будет легче дать правильный ответ.

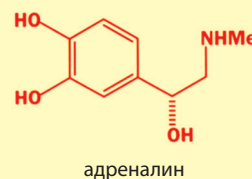
Все соединения, о которых выше шла речь, имели циклическую структуру. Такие диастереомеры легче различать, поскольку два заместителя можно расположить в них либо по одну, либо по разные стороны цикла (*цис* или *транс*). Однако ациклические соединения также могут иметь соответствующие диастереомеры. Рассмотрим, например, две приведенные ниже молекулы. Как эфедрин, так и псевдоэфедрин относятся к числу стимуляторов амфетаминового ряда. Их действие связано с имитацией действия гормона адреналина.



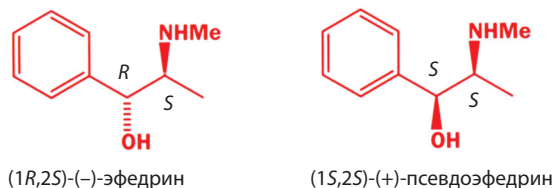
Эфедрин и псевдоэфедрин – стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга. При переходе от эфедрина к псевдоэфедрину изменяется стереохимия только одного из двух хиральных центров; следовательно, эти молекулы являются диастереомерами. Никогда не забывайте о наличии хиральных центров. Если соединение имеет два таких центра, как в данном случае, то оно может существовать в виде двух диастереомеров. Любое соединение, имеющее более одного хирального центра, может существовать в нескольких диастереомерных формах.

### Адреналин

Адреналин (его называют также эпинефрином) хирален. В природе он существует в виде единственного энантиомера и у него нет диастереомеров, поскольку в молекуле имеется только один хиральный центр.



Оба соединения синтезируются растениями в энантиомерно чистых формах, поэтому в отличие от обсуждавшегося ранее оксида, использованного в синтезе лекарства против астмы, в данном случае мы говорим о единственном энантиомере единственного диастереомера.



### Эфедрин и псевдоэфедрин

Эфедрин является компонентом народного китайского лекарства «Ма Хуанг», которое получают экстракцией из растений семейства *Ephedra*. Он также используется в каплях и спреях против насморка. Псевдоэфедрин – активный компонент противоотечного средства судафед (интересно, почему не Псевдофед?).

«Природными» энантиомерами этих двух диастереомеров являются (-)-эфедрин и (+)-псевдоэфедрин. К сожалению, подобные названия ничего не говорят об их структуре. Поэтому мы привели здесь их полные названия:



(1*R*,2*S*)-(-)-эфедрин и (1*S*,2*S*)-(+)-псевдоэфедрин, из которых легко определить структуры природных соединений.

В табл. 16.1 приведены некоторые свойства (1*R*,2*S*)-(-)-эфедрина и (1*S*,2*S*)-(+)-псевдоэфедрина, а также их «неприродных» энантиомеров (которые можно синтезировать в лаборатории), (1*S*,2*R*)-(+)-эфедрина и (1*R*,2*R*)-(-)-псевдоэфедрина.

**Таблица 16.1. Энантиомеры эфедрина и псевдоэфедрина**

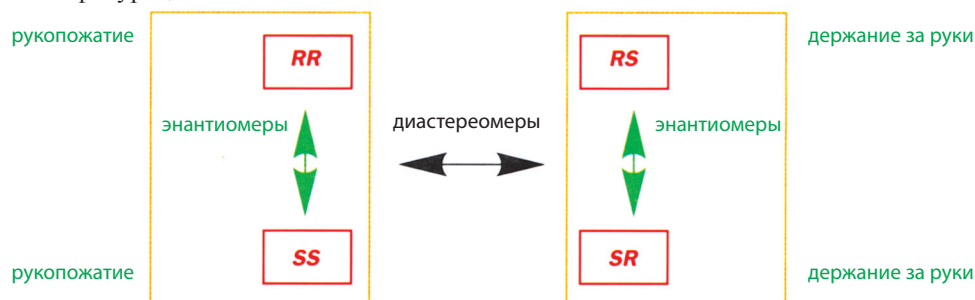
Энантиомер	Т. пл.	$[\alpha]_D^{20}$
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-(-)-Эфедрин	40–40,5 °C	–6,3
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-(+)-Эфедрин	40–40,5 °C	+6,3
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-(+)-Псевдоэфедрин	117–118 °C	+52
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(-)-Псевдоэфедрин	117–118 °C	–52

Напоминаем, что (+) и (–) показывают знак удельного вращения соединения, в то время как *R* и *S* характеризуют конфигурацию каждого хирального центра в молекуле, которую можно определить, просто глядя на структуру молекулы. Между двумя номенклатурами не существует какой-либо однозначной связи!

- Очевидно, диастереомеры – разные соединения, имеющие различные свойства и названия, а два энантиомера отличаются только направлением вращения плоско поляризованного света<sup>1)</sup>.

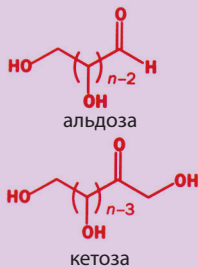
Мы можем проиллюстрировать соотношения двух хиральных центров в молекуле на простом примере – тем, что происходит при рукопожатии. Вы можете нормально обменяться рукопожатием только в том случае, если ваш партнер протянет вам ту же руку, что и вы ему! Обычно протягивают правую руку, хотя, вообще говоря, с тем же успехом можно обмениваться рукопожатием левой рукой. Общая «модель взаимодействия» между двумя правыми руками и между двумя левыми руками является той же самой: рукопожатия правыми руками и левыми руками энантиомерны друг другу. Они являются зеркальными отображениями друг друга. Если же вы попытаетесь пожать вашей правой рукой чью-то левую руку, то вместо этого просто возьмете его за руку. Когда один человек держит другого за руку, в этом всегда участвует одна правая рука и одна левая рука. Удерживание руки – это совсем иной тип взаимодействия, чем рукопожатие; можно сказать, что оно диастереомерно рукопожатию.

На приведенной ниже схеме мы суммировали ситуации взаимодействия двух рук и двух хиральных центров, каждый из которых имеет либо *R*-, либо *S*-конфигурацию.

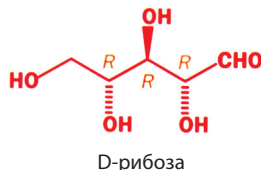


<sup>1)</sup> Однако их свойства могут различаться в «хиральном окружении», например, при взаимодействии с другими хиральными молекулами. Поэтому различаются их запахи и биологическая активность. – Прим. ред.

Сахара имеют эмпирическую формулу  $C_nH_{2n}O_n$ ; они состоят из цепи углеродных атомов, один из которых входит в состав карбонильной группы, а остальные соединены с группами OH. Если карбонильная группа находится на конце цепи (другими словами, если мы имеем молекулу альдегида), то сахар называют альдозой. А если карбонильная группа находится в середине цепи, то сахар называют кетозой. Мы вернемся к этому вопросу и обсудим его более подробно в гл. 49 (т. 3). Число атомов углерода  $n$  в молекуле сахара может быть от 3 до 8: альдозы имеют  $(n - 2)$  хиральных центра, а кетозы  $(n - 3)$  хиральных центра. В действительности большинство сахаров существует в виде равновесной смеси этой открыто-цепочной структуры и циклического полуацетального изомера (гл. 6).



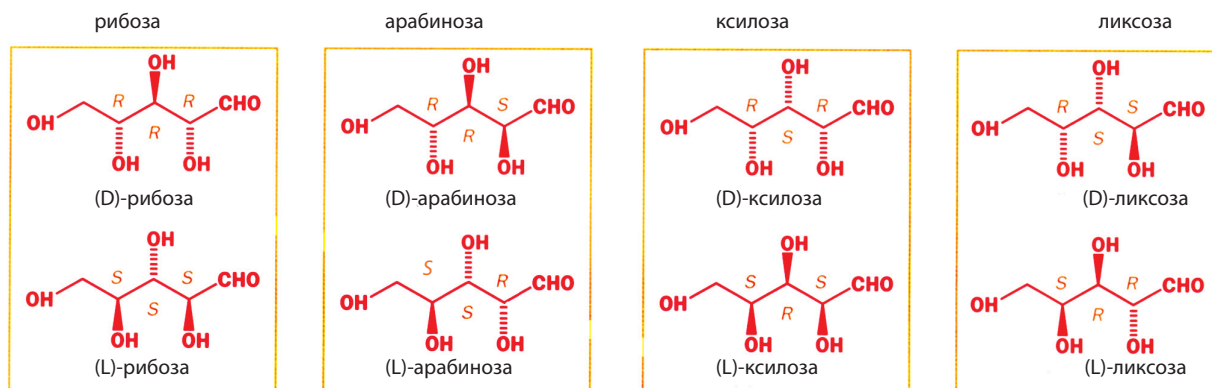
А что можно сказать о соединениях, имеющих более двух хиральных центров? В качестве примеров рассмотрим молекулы различных сахаров. Рибоза – это сахар с пятью атомами углерода, содержащий три хиральных центра. Здесь показан энантиомер, который участвует в процессах метаболизма всех живых организмов. Этот энантиомер называют D-рибозой. Все три хиральных центра D-рибозы имеют *R*-конфигурацию.



Теоретически мы можем сосчитать, сколько стереоизомеров может существовать для соединения, имеющего три хиральных центра. Возможны  $8 (= 2^3)$  вариантов сочетания *R*- и *S*-стереоцентров.

<i>RRR</i>	<i>RRS</i>	<i>RSR</i>	<i>RSS</i>
<i>SSS</i>	<i>SSR</i>	<i>SRS</i>	<i>SRR</i>

Но такой подход делает не столь четкими наиболее важные различия между диастереомерами и энантиомерами. В каждом случае изомеры, находящиеся в верхнем ряду, и расположенные под ними изомеры в нижнем ряду являются энантиомерами (обращается конфигурация всех трех центров), а в четырех колонках представлены разные диастереомеры. Таким образом, три хиральных центра в одной молекуле дают четыре диастереомера, каждый из которых существует в виде двух энантиомеров. Возвращаясь к примеру  $C_5$ -альдоз, можно сказать, что каждый из этих диастереомеров представляет собой молекулу сахара, отличного от других. На приведенной ниже схеме каждый из диастереомеров в верхнем ряду соответствует одному типу энантиомеров (D-ряд), а изомеры, находящиеся в нижнем ряду, – другому типу (L-ряд).



Вы уже, конечно, поняли, что существует простая математическая связь между числом хиральных центров в молекуле и числом стереоизомеров соответствующей структуры. Действительно, обычно структура, имеющая  $n$  хиральных центров, может иметь  $2^n$  стереоизомеров. Из этих стереоизомеров число диастереомеров равно  $2^{n-1}$ , и каждый из них существует в виде пары энантиомеров. Таким суперупрощением нужно пользоваться с большой осторожностью, поскольку оно работает только тогда, когда все диастереомеры хиральны. Мы рекомендуем вам посчитать, сколько диастереоизомеров может существовать для каждой новой молекулы до того, как вы начнете рассматривать энантиомеры.

### Проекция Фишера

Для описания стереохимии сахаров часто используют проекции Фишера. Углеродный скелет располагают вертикально и поворачивают таким образом, чтобы все заместители были направлены к читателю.

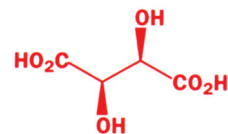
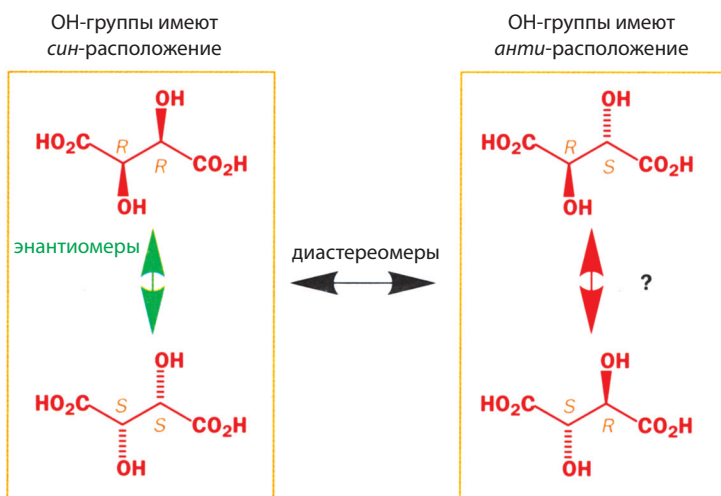
Проекция Фишера настолько непохожа на реальные молекулы, что мы рекомендуем никогда ими не пользоваться. Но поскольку вы можете увидеть их в старых книгах, необходимо знать, что представляют собой эти формулы и как их следует понимать. Напомним только, что все заместители, направленные в стороны от центрального ствола в проекции Фишера, должны быть представлены жирными линиями (т. е. направлены из плоскости страницы к читателю), в то время как сам центральный ствол (углеродная цепь) лежит в плоскости листа. Если мысленно изогнете эту углеродную цепь так, чтобы она приняла более реалистичную форму зигзага, то получите вполне правдоподобное представление о молекуле сахара<sup>1)</sup>.



### Соединения, имеющие более одного хирального центра, могут быть ахиральными

Иногда вследствие симметрии молекулы некоторые стереоизомеры оказываются вырожденными, т.е. «погашают друг друга». В этом случае число различных стереоизомеров молекулы отличается от того, что можно было ожидать на основании приведенной выше формулы. В качестве примера рассмотрим винную кислоту.

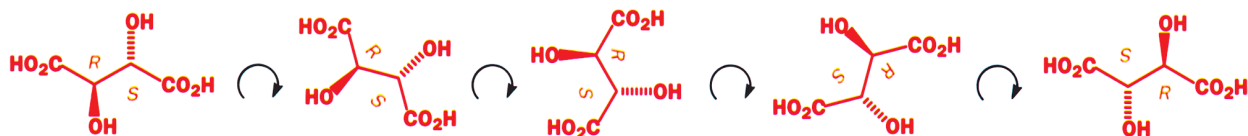
Этот стереоизомер винной кислоты был обнаружен в винограде, а его соль, кислый тартрат калия, может осаждаться в виде кристаллов на дне бутылок с вином, образуя «винный камень». Молекула имеет два хиральных центра, поэтому можно было бы ожидать, что существует  $2^2 = 4$  стереоизомера винной кислоты: два диастереомера и каждый в виде пары энантиомеров.



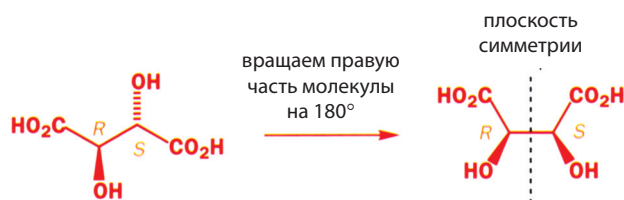
(+)-винная кислота

<sup>1)</sup> Проекция Фишера до сих пор чрезвычайно активно применяются при обсуждении химии сахаров и, реже, химии аминокислот. Более того, именно эта форма представления молекул рекомендуется институтом Бейльштейна, база данных которого служит одним из основных источников информации по реакциям и свойствам органических соединений. — Прим. перев.

Две структуры, нарисованные слева на приведенной схеме, действительно являются энантиомерами. Но внимательно рассмотрев две структуры, представленные справа, вы увидите, что они не являются энантиомерами. Это две идентичные структуры. Чтобы доказать это, достаточно просто повернуть верхнюю структуру на  $180^\circ$  в плоскости страницы.



*R,S*- и *S,R*-винные кислоты не являются энантиомерами; это две идентичные структуры, поскольку, хотя они содержат хиральные центры, они ахиральны. Нарисовав *R,S*-винную кислоту после поворота на  $180^\circ$  вокруг центральной связи, вы легко увидите, что она имеет плоскость симметрии, а следовательно, она ахиральна.



Таким образом, формула, согласно которой соединение, содержащее  $n$  хиральных центров, имеет  $2^{n-1}$  диастереоизомеров, совершенно справедлива, однако этого нельзя сказать о формуле, которая устанавливает, что такое соединение имеет  $2^n$  стереоизомеров. В общем, надежнее не обсуждать число «стереоизомеров», а говорить только о числе диастереомеров и лишь затем определять, каждый ли из них будет существовать в виде пары энантиомеров. Утверждение, что соединение с двумя хиральными центрами имеет четыре стереоизомера в чем-то подобно утверждению, что «в брак вступают четыре руки». Очевидно, что в брак вступают два человека, каждый из которых имеет по две руки.

- Соединение, содержащее хиральные центры, но являющееся при этом ахиральным, называют *мезо*-соединением. Это означает, что оно имеет плоскость симметрии, по одну сторону от которой находятся идентичные центры с *R*-конфигурацией, а по другую – с *S*-конфигурацией.

#### мезо-Рукопожатие

Мы можем распространить нашу аналогию между рукопожатием и диастереомерами также и на *мезо*-соединения. Представьте себе пару совершенно одинаковых близнецов, которые берутся за руки. Они могут сделать это двумя способами. Допустим, что тот из них, кто стоит слева, протянет левую руку к левой руке партнера, а тот, кто стоял справа будет протягивать ему правую. Зная, кто изначально был слева от нас, а кто – справа, мы сможем отличить близнецов, поскольку легко определить, какая рука – левая, а какая правая у каждого. Два рукопожатия являются «энантиомерами». Но если близнецы уже держат друг друга за руки, вы их не сможете отличить, левый держит правого или правый левого, поскольку сами близнецы неразличимы. Это – *мезо*-рукопожатие!

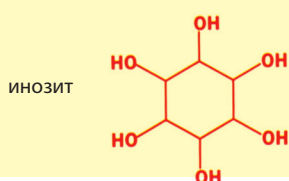
Итак, винная кислота может существовать в виде двух диастереомеров, причем один из них существует в виде двух энантиомеров, а другой – ахирален (*мезо*-соединение). Так как молекула симметрична, зеркальным отображением центра с *R*-конфигурацией является центр с *S*-конфигурацией, поэтому *R,S*-диастереоизомер не может быть хиральным (табл. 16.2).

Таблица 16.2. Свойства изомеров винной кислоты

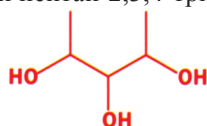
	Хиральный диастереомер		Ахиральный диастереомер,
	(+)-винная кислота	(-)-винная кислота	мезо-винная кислота
$[\alpha]_D^{20}$	+12	-12	0
Т. пл.	168–170 °С	168–170 °С	146–148 °С

**мезо-Диастереомеры инозита**

Рассмотрим мезо-диастереомеры соединений, структуры которых имеют несколько элементов симметрии. Инозит, один из диастереомеров которого является важным фактором роста, имеет несколько мезо-диастереомеров.

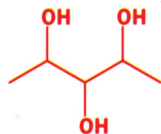
**Изучение стереохимии соединения**

Прежде чем приступить к изучению стереохимии соединения, определите наличие диастереомеров, а также то, будут они хиральными или нет. В качестве простого примера приведем линейный триол – 2,3,4-тригидроксипентан, или пентан-2,3,4-триол.

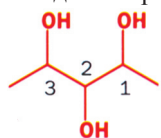


Необходимо соблюдать следующую последовательность:

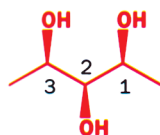
1. Нарисуйте соединение так, чтобы углеродный скелет располагался в плоскости листа бумаги в зигзагообразной форме.



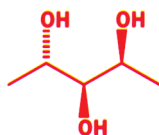
2. Найдите хиральные центры в этой молекуле.



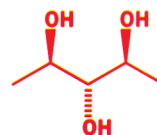
3. Определите число диастереомеров этой молекулы, нарисовав заместители при хиральных центрах так, чтобы они были направлены из плоскости страницы к читателю или от него. Это часто позволяет дать каждому диастереомеру соответствующее имя-метку. В данном случае существуют три диастереомера молекулы: три группы OH могут быть расположены либо все по одну сторону от плоскости страницы, либо одна из терминальных групп OH или центральная группа OH могут находиться по другую сторону относительно двух других.



все группы направлены к читателю (*син, син-ориентация*)



одна терминальная OH-группа направлена за плоскость страницы от читателя, а две другие OH-группы – к читателю (*анти, син-ориентация*)



центральная OH-группа направлена за плоскость страницы от читателя, а две другие OH-группы – к читателю (*анти, анти-ориентация*)

4. Проверьте наличие возможных плоскостей симметрии, т.е. посмотрите, какие диастереомеры хиральны. В данном случае плоскостью симметрии может быть только плоскость, проходящая через центральный атом молекулы.



5. Нарисуйте энантиомеры каждого хирального диастереомера, изменяя конфигурацию *всех* стереогенных центров.



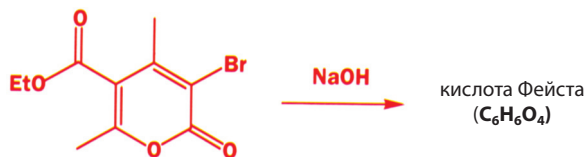
два энантиомера *анти*, *син*-диастереомера

6. Дайте свой окончательный ответ.

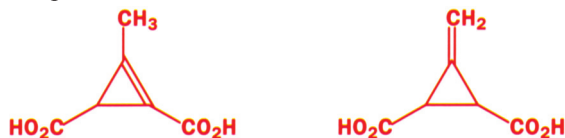
Таким образом, существует четыре стереоизомера этого соединения, но более точным будет следующее утверждение. Существуют три диастереомера: *син,син,анти,син* и *анти,анти. син,син-* и *анти,анти*-Диастереоизомеры ахиральные (*мезо*) соединения, а *анти,син*-диастереомер хирален и существует в виде двух энантиомеров.

### Тайна кислоты Фейста

Сейчас даже трудно представить себе, сколь сложной задачей было определение структуры соединения до появления спектральных методов анализа. Один из наиболее известных примеров возникавших трудностей – история определения структуры кислоты Фейста, открытой Фейстом в 1893 г. при проведении обманчиво простой реакции.



В ранних работах, проведенных до появления спектральных методов анализа, было выдвинуто два предположения о структуре этого соединения, причем в обоих случаях предполагалось наличие трехчленного цикла в молекуле. Это соединение стало довольно широко известно, поскольку ненасыщенные трехчленные циклы встречались в то время очень редко. Из двух структур наиболее вероятной казалась структура замещенного циклопропена.







Такое предположение просуществовало вплоть до 1950-х гг., когда появились первые спектрометры ЯМР. Хотя казалось, что ИК-спектр подтверждает структуру циклопропена, однако с помощью примитивного прибора ЯМР с рабочей частотой 40 МГц было установлено, что сигнал метильной группы в спектре кислоты Фейста отсутствует. Вместо этого был обнаружен сигнал двух протонов при двойной связи, что позволило доказать, что кислота Фейста представляет собой изомер с экзоциклической двойной связью.

Эта структура содержит два хиральных центра. Как же мы можем узнать, с каким диастереомером мы имеем дело в данном случае? Ответ прост: молекула должна иметь *транс*-стереохимию, поскольку кислота Фейста хиральна. Ее можно разделить (см. далее в этой главе) на два энантиомера. Действительно, *цис*-кислота должна иметь плоскость симметрии, а значит, должна быть ахиральной – это *мезо*-соединение. Напротив, *транс*-кислота хиральна; она имеет только ось симметрии. Если вам трудно это сразу увидеть, попытайтесь наложить *транс*-кислоту на ее зеркальное отображение. Вы обнаружите, что этого нельзя сделать.

Современная спектроскопия ЯМР позволяет легко определить структуру кислоты Фейста. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  при использовании в качестве растворителя ДМСО мы видим только два типа сигналов протонов (вследствие протонного обмена сигналы групп  $\text{CO}_2\text{H}$  отсутствуют). Два протона при атоме углерода, образующем двойную связь, идентичны (сигнал при 5,60 м. д.), а два протона при атомах углерода трехчленного цикла, как и ожидалось, появляются в относительно сильном поле (2,67 м. д.). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  мы видим четыре углеродных сигнала: группы  $\text{C}=\text{O}$  при 170 м. д., два сигнала атомов углерода алкена между 100 и 150 м. д. и сигнал двух идентичных атомов углерода трехчленного цикла при 25,45 м. д. (рис. 16.1).

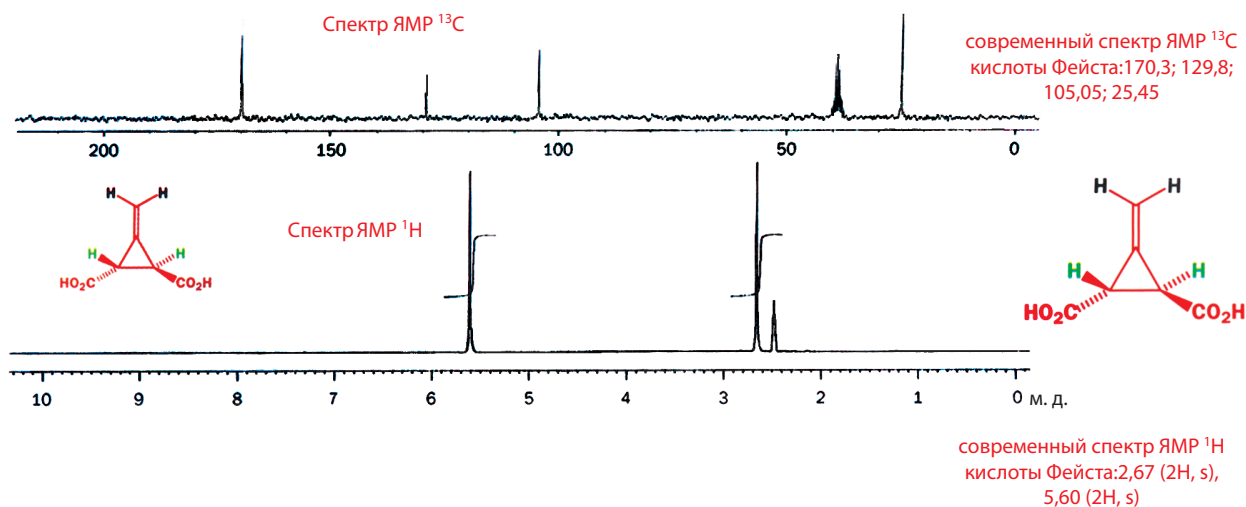


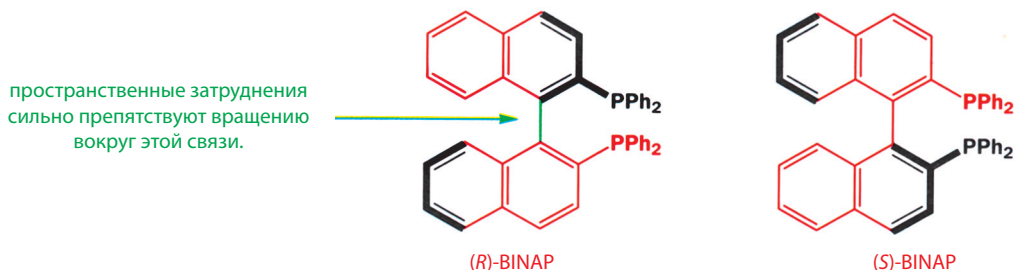
Рис. 16.1. Спектры ЯМР кислоты Фейста.

### Хиральные соединения, не имеющие стереогенных центров

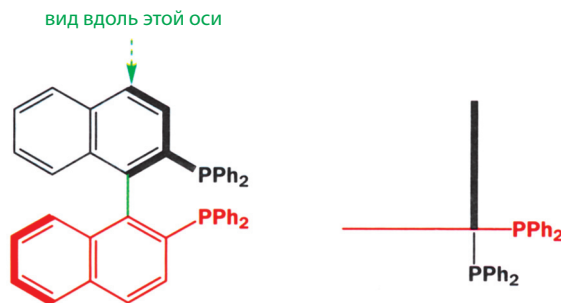
Некоторые соединения хиральны несмотря на отсутствие стереогенных центров. Мы не будем обсуждать эту проблему подробно, но рассмотрим в качестве примера аллен, не имеющий стереогенного центра.



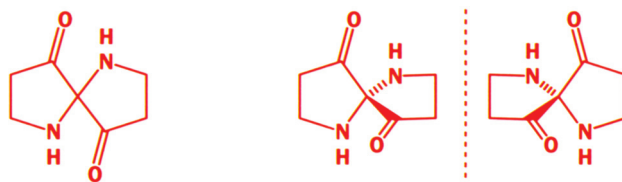
Эти зеркальные отображения (энантимеры) молекулы аллена нельзя наложить друг на друга, поэтому аллен хирален. Аналогично в виде двух энантимеров существуют некоторые биарильные соединения, например приведенный ниже важный бифосфин, известный под сокращенным названием BINAP (мы вернемся к его обсуждению в гл. 45). Причина в том, что вращение вокруг связи, выделенной зеленым цветом, сильно затруднено, и два энантиомера не могут превратиться друг в друга.



Посмотрев на эту молекулу сверху вдоль связи, выделенной зеленым цветом, вы увидите два плоских фрагмента, которые расположены почти под прямым углом друг к другу, т. е. два одинаковых фрагмента этой молекулы развернуты примерно под тем же углом  $90^\circ$  друг по отношению к другу, как и в молекуле аллена.



В этих двух примерах хиральность обусловлена тем, что  $\pi$ -системы имеют жесткую геометрию, однако хиральность может появиться и в насыщенных молекулах. Ниже представлен такой пример. Два цикла в молекуле ортогональны друг другу, поскольку центральный атом углерода имеет



не накладываются друг на друга энантимеры

тетраэдрическую геометрию. В молекуле отсутствует плоскость симметрии, хотя центральный атом углерода не является хиральным.

Существуют и другие типы хиральных молекул; все они имеют одну общую особенность – у таких молекул нет плоскости симметрии.

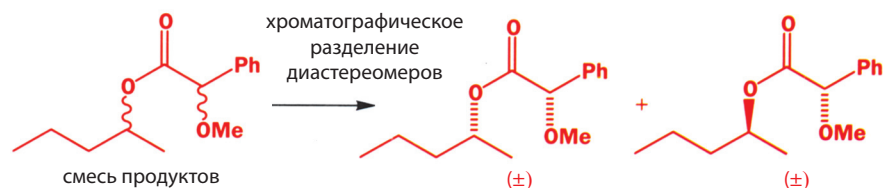
## Разделение энантиомеров называют расщеплением

В начале данной главы мы отмечали, что большинство природных молекул хиральны, и что Природа обычно производит только один энантиомер таких молекул. Мы обсуждали аминокислоты, сахара, эфедрин, псевдоэфедрин и винную кислоту. Любое из этих соединений можно выделить из природных источников в виде единственного энантиомера. Однако, когда в лаборатории мы синтезируем хиральные соединения из ахиральных предшественников, мы неизбежно получаем рацемические смеси. Каким же образом химики все же могут выделять соединения в виде чистых энантиомеров, не экстрагируя их из природных источников? Более подробно ответ на этот вопрос будет дан в гл. 45, а здесь мы рассмотрим простейший способ. Он состоит в использовании природных энантиомерно чистых соединений для разделения рацемической смеси на два энантиомера. Этот процесс называют **расщеплением энантиомеров**.

Представьте себе взаимодействие между хиральным, но рацемическим спиртом и хиральной, но рацемической карбоновой кислотой, приводящее к образованию сложного эфира в результате стандартной катализируемой кислотой реакции этерификации (см. гл. 12).

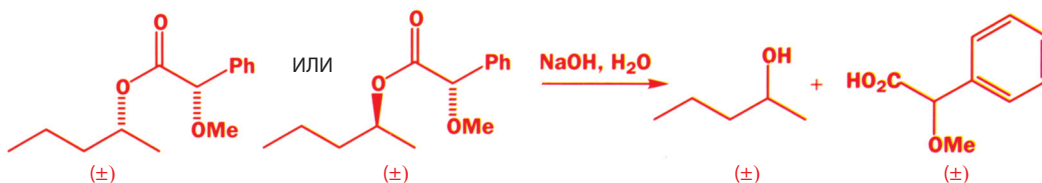


Образующийся при этом продукт содержит два хиральных центра, поэтому можно ожидать образования двух диастереомеров, каждый в виде рацемической смеси энантиомеров. Диастереомеры отличаются по своим физическим свойствам, поэтому они могут быть разделены, например с помощью хроматографии.



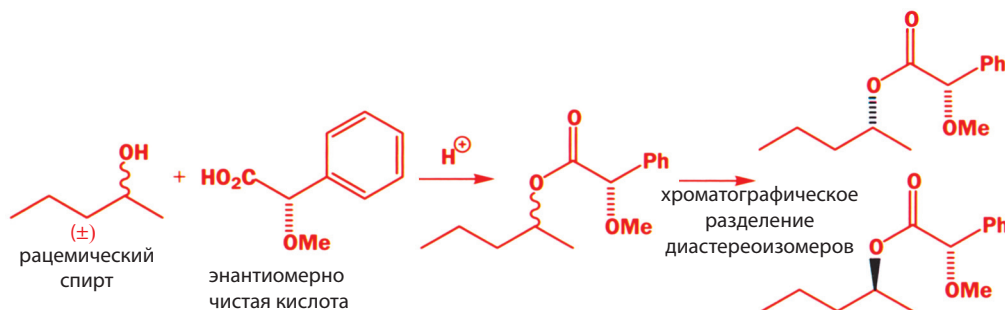
■ Напоминаем, что (±) означает, что соединение является рацемическим; т. е. мы показываем только относительную, но не абсолютную стереохимию.

Если теперь мы проведем реакцию, обратную реакции этерификации, т. е. прогидролизуем каждый диастереомер, то регенерируем рацемический спирт и рацемическую кислоту.

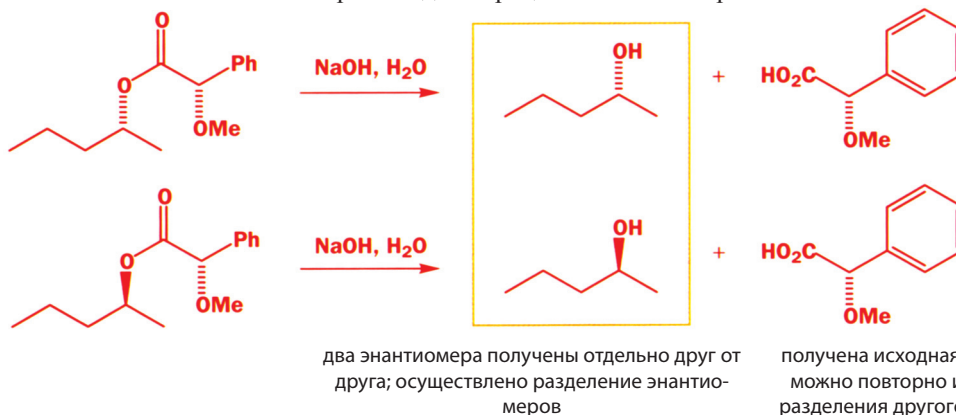


■ Обратите внимание, что показанные здесь конфигурации соединений являются их абсолютными конфигурациями.

Если провести эту же реакцию, но используя при этом энантимерно чистый образец кислоты (например, доступную из экстракта миндаля (*R*)-миндальную кислоту, см. с. 409), то вновь получим два диастереомерных продукта, но в этом случае каждый из них будет энантимерно чистым.

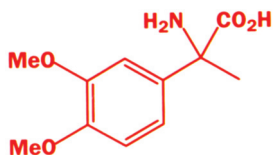


Если теперь мы проведем раздельный гидролиз каждого диастереомера, то достигнем поразительного результата – мы сможем разделить два энантиомера исходного рацемического спирта.



Разделение двух энантиомеров можно осуществить только в том случае, если один из компонентов уже является энантимерно чистым. Мы должны быть счастливы, что Природа предоставляет нам такие соединения. Разделение энантиомеров практически всегда основано на использовании соединений, выделенных из природных источников.

■ Заметьте, что чистые диастереомеры имеют значения удельного оптического вращения любой величины и любого знака. Они являются чистыми энантиомерами разных соединений, поэтому нет причин для того, чтобы их удельные вращения были одинаковы по величине.

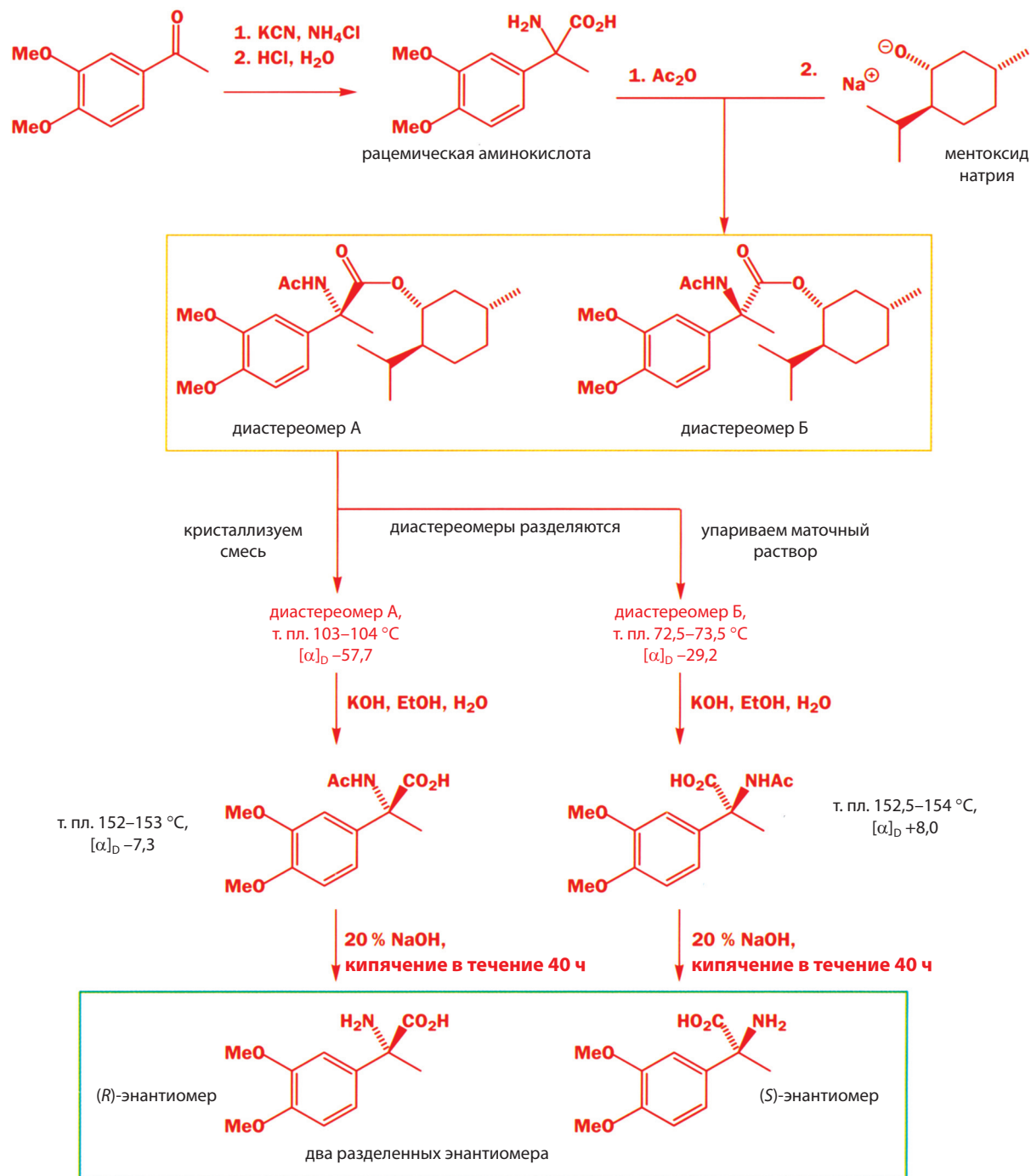


### Хиральность в природе

Почему Природа использует только один энантиомер в наиболее важных биохимических соединениях? Как возникла эта асимметрия? Почему предпочтительными энантиомерами являются L-аминокислоты и D-сахара? На эти очень старые вопросы до сих пор нет твердого ответа, несмотря на их важность. Действительно, белки, полученные из рацемических аминокислот, должны быть намного сложнее из-за возможности образования огромного числа диастереомеров. Некоторые полагают, что жизнь возникла на поверхности отдельных хиральных кристаллов кварца, что и создало необходимое асимметрическое окружение для возникновения молекул живых организмов в энантимерно чистом виде. Возможно также, что асимметрия спина электронов, испускаемых при действии гамма-лучей, стала источником молекулярной асимметрии. Энантимерно чистые живые организмы должны быть проще, чем рацемические. Возможно, это и стало причиной того, что постепенно стали преобладать именно L-аминокислоты и D-сахара.

Рассмотрим конкретный пример. Химикам, изучающим влияние аминокислот на функции мозга, необходимо было получить оба энантиомера этого соединения.

Они получили рацемическое соединение, используя синтез аминокислот по Штрекеру, который уже обсуждался в гл. 12. Рацемическую кислоту обработали уксусным ангидридом, чтобы получить смешанный ангидрид, а затем – натриевой солью выделенного из природных источников энантимерно чистого спирта ментола. В результате была получена смесь двух диастереомов сложного эфира (этот метод выше обсуждался на примере другого соединения).



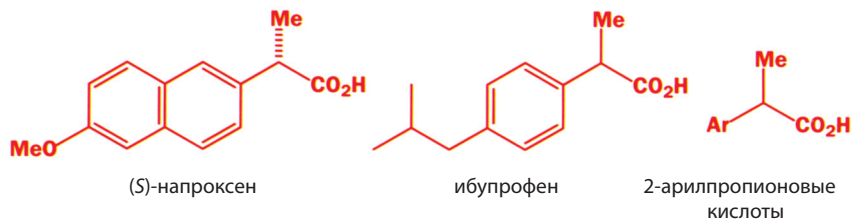
Один из диастереомеров имеет более высокую температуру плавления, чем другой. Это дает возможность выделить данный диастереомер в чистом виде при кристаллизации смеси. Упаривание маточного раствора позволило получить и более низкоплавкий диастереомер.

Затем полученные сложные эфиры гидролизовали кипячением в водном растворе КОН. Образовавшиеся при этом кислоты оказались энантиомерами. Это было подтверждено тем, что они имели противоположные по знаку и близкие по величине значения удельного оптического вращения и совпадающие температуры плавления. Наконец, в более жестких условиях (кипячение с 20 %-ным NaOH в течение 40 ч) был осуществлен гидролиз амидной связи и получены аминокислоты, необходимые для биологических экспериментов.

### **Разделение энантиомеров с использованием диастереомерных солей**

Ключевым моментом в разделении энантиомеров является необходимость подвести два хиральных центра друг к другу так, чтобы они взаимодействовали между собой. Разделяемые диастереомеры образуются из неразделяемых энантиомеров. В двух последних примерах хиральные центры взаимодействовали друг с другом в результате образования ковалентной связи при получении молекулы сложного эфира. Но тот же результат может дать и образование ионного соединения. В действительности их часто даже удобнее использовать, поскольку в этом случае после разделения стереоизомеров исходное соединение легче выделить в чистом виде.

Важный пример – разделение энантиомеров напроксена. Напроксен относится к группе соединений, объединяемых общим названием «нестероидные противовоспалительные средства». К их числу относятся 2-арилпропионовые кислоты, а также ибупрофен – болеутоляющее средство, разработанное компанией Boots и продаваемое под названием нурофен.



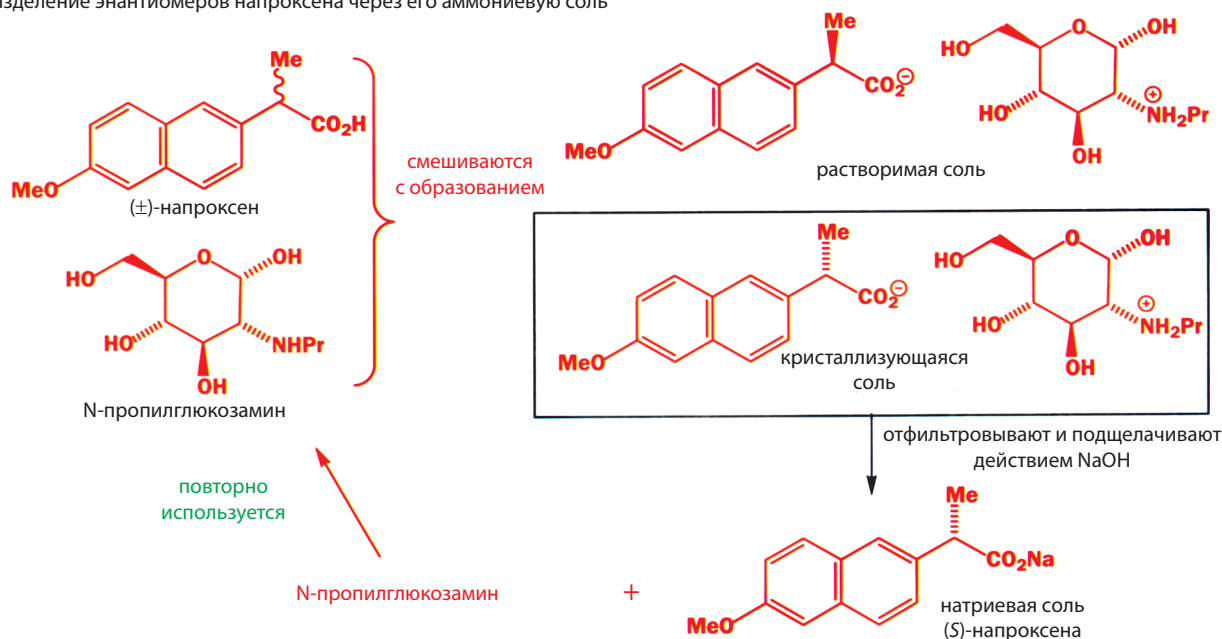
И напроксен, и ибупрофен – хиральные соединения. Оба энантиомера ибупрофена являются эффективными болеутоляющими. Продажный ибупрофен представляет собой рацемическую смесь, в организме человека все равно происходит его рацемизация. В случае напроксена противовоспалительной активностью обладает только его (S)-энантиомер. Когда американская фармацевтическая компания Syntex впервые начала продажу этого лекарства, ей пришлось разработать способ разделения энантиомеров рацемического напроксена, синтезированного в лаборатории.

Напроксен представляет собой карбоновую кислоту, поэтому было решено синтезировать его соль с энантиомерно чистым амином. Оказалось, что самым подходящим для этого является приведенное далее производное глюкозы. В результате соль амина и (S)-напроксена выпадает в виде кристаллов, а соль амина и (R)-напроксена, которая растворима заметно лучше, остается в растворе. Образовавшиеся кристаллы отфильтровали и обработали основанием. В результате получили чистый амин, который



можно использовать повторно, и (*S*)-напроксен. Последний для очистки перекристаллизовывали в виде его натриевой соли.

Разделение энантиомеров напроксена через его аммониевую соль



### Разделение энантиомеров можно провести хроматографией на хиральных носителях

Для разделения энантиомеров можно использовать даже более слабые взаимодействия, чем образование ионной связи. Хроматографическое разделение основано на том, что существуют различия в сродстве разделяемых соединений к носителю (неподвижной фазе), в качестве которого часто используют силикагель, и к подвижной фазе, т. е. к растворителю (элюенту), проходящему через неподвижную фазу. Эти различия могут быть обусловлены, например, способностью разделяемых веществ по-разному образовывать водородные связи или их различиями в вандерваальсовых взаимодействиях с обеими фазами. Если неподвижную фазу сделать хиральной за счет связывания с ней энантимерно чистого соединения (обычно производного аминокислоты), то такую фазу можно использовать для хроматографического разделения энантиомеров.

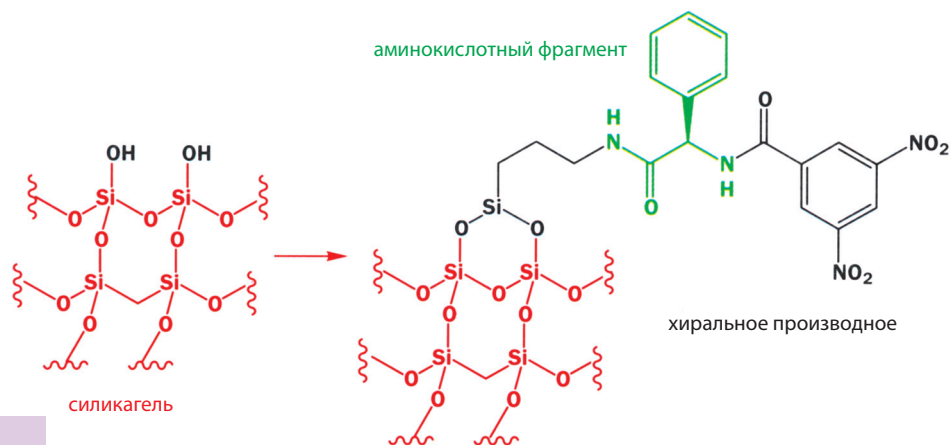
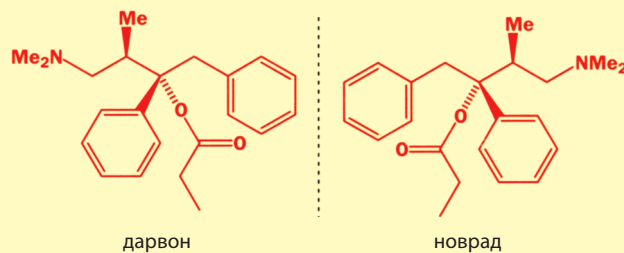
► Силикагель ( $\text{SiO}_2$ ) представляет собой макромолекулярную решетку, образованную атомами кремния и кислорода. Его поверхность покрыта свободными OH-группами, которые можно использовать для связывания различных хиральных веществ.

### Хиральные лекарственные средства

Не кажется ли вам странным, что напроксен необходимо продавать в виде одного чистого энантиомера, особенно в свете того, что было сказано об идентичности свойств энантиомеров. Два энантиомера напроксена действительно имеют идентичные свойства, когда они находятся в ахиральном окружении. Но в живом организме, они, как и любая другая хиральная молекула, вступают во взаимодействия с энантимерно чистыми веществами, по отношению к которым их свойства различаются. Здесь снова уместна аналогия с перчатками. Перчатки могут иметь одинаковый вес, одинаковый цвет, они могут быть сделаны из одного и того же материала – в этом они идентичны. Но при их взаимодействии с хиральным окружением, например с руками, они различны, поскольку каждая перчатка подходит только для своей руки.

Способ, которым лекарство взаимодействует с рецептором, очень близко отражает аналогию с перчатками и руками. Форма молекулы лекарства должна столь же точно соответствовать форме рецептора, как рука перчатке. Рецептором почти всегда является энантимерно чистая молекула белка, образованная исключительно из L-аминокислот. Один энантиомер лекарства взаимодействует с таким рецептором лучше, чем другой. В некоторых случаях эти взаимодействия могут протекать по-разному, и тогда два энантиомера хирального лекарства будут обладать различными фармакологическими свойствами. В случае напроксена его (*S*)-энантиомер в 28 раз эффективнее, чем (*R*)-изомер. Напротив, ибупрофен продается как рацемат, поскольку оба его энантиомера оказывают примерно одинаковое болеутоляющее действие.

Иногда энантимеры лекарственных веществ могут обладать различным терапевтическим действием. Например, дарвон используется как болеутоляющее средство, а его энантиомер под названием «новрад» применяется как средство против кашля (обратите внимание, как их энантиомерные взаимоотношения отразились в названиях лекарств!) В гл. 45 (т. 3) мы поговорим о других примерах, когда два энантиомера проявляют совершенно разные биологические эффекты.

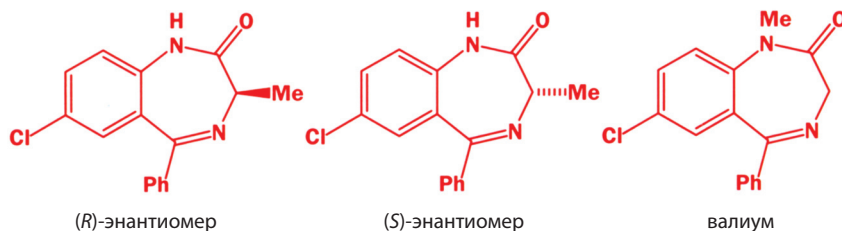


► Чтобы понять принцип действия хиральной хроматографии, представьте себя, что вы хотите помочь своему другу-пенсионеру, потерявшему на войне левую ногу. Местный обувной магазин предоставил вам все свои непарные ботинки, левые и правые, его размера (который совершенно случайно совпадает с вашим). Вам нужно рассортировать ботинки, отделив левые от правых, но делать это приходится в темноте, поскольку свет отключен. Что вы сделаете в этом случае? Вы будете примерять каждый ботинок на вашу правую ногу. Если он надевается, то вы отберете его, а если нет – это левый ботинок, и вы отбросите его.

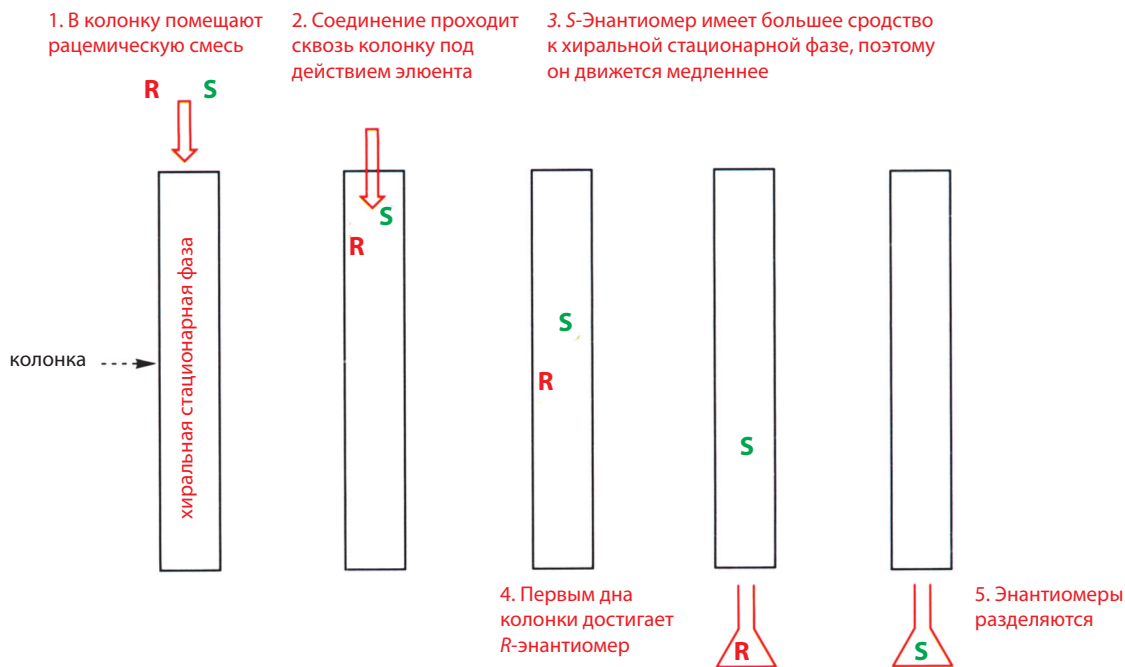
Примерно так же обстоит дело с хиральной стационарной фазой. Стационарная фаза представляет собой набор «правых ног» (один энантиомер адсорбированной хиральной молекулы), высывающихся из этой фазы. И когда мимо протекает смесь энантиомерных «ботинок», «ноги» примеряют ее, в результате чего «правые ботинки» задерживаются на некоторое время на стационарной фазе, а «левые ботинки» нет, и в результате они быстрее вымываются с колонки, чем «правые ботинки».

Хроматография на хиральной неподвижной фазе приобретает особенно важное значение при разделении энантиомеров соединений, не содержащих функциональных групп, пригодных для получения соответствующих производных (например, солей или сложных эфиров), что необходимо для осуществления обсуждавшегося выше классического разделения на энантиомеры. Например, было найдено, что два энантиомера аналога транквилизатора валиум обладают различной биологической активностью.

аналог транквилизатора «валиум»



Для дальнейшего изучения этих соединений необходимо было получить каждое из них в энантиомерно чистом виде. Это было достигнуто пропусканием раствора рацемического соединения через колонку с силикагелем, на который была нанесена хиральная стационарная фаза на основе аминокислот. Первым с колонки элюируется (R)-(-)-энантиомер, имеющий более низкое сродство к стационарной фазе, а затем – (S)-(+)-энантиомер (рис. 16.2).

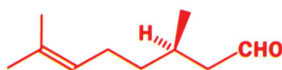
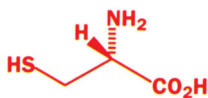
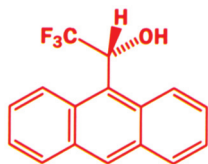


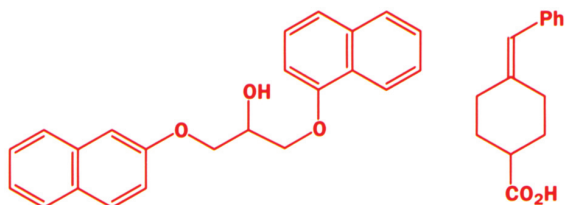
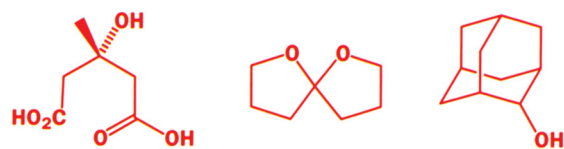
**Рис. 16.2.** Хроматографическое разделение энантиомеров.

Два энантиомера соединения могут проявлять отчетливые различия в свойствах лишь в ограниченном числе случаев. Например, они по-разному могут взаимодействовать с биологическими системами или при взаимодействии с единственным энантиомером другой молекулы могут образовывать соли или ковалентно-связанные соединения с различными свойствами. В сущности, энантиомеры ведут себя идентично, если они находятся в ахиральном окружении. В гл. 45 вы узнаете, как это используется для получения чистых энантиомеров хиральных соединений. Но сначала мы рассмотрим три класса реакций, в которых ключевую роль играют стереохимические проблемы: это реакции замещения, элиминирования и присоединения.

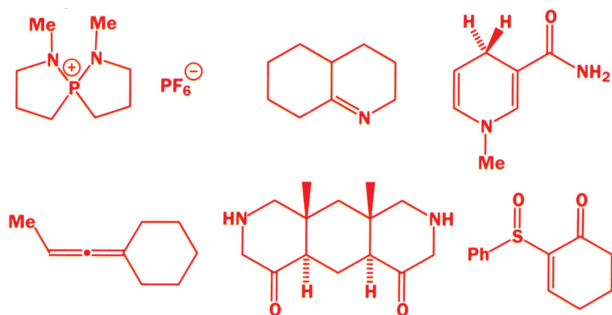
## Задачи

- Определите, какую конфигурацию (R/S) имеет каждое из приведенных ниже соединений.
- Раствор некоторого соединения показывает значение оптического вращения  $+12$ . Как мы можем определить, что действительное значение удельного вращения этого соединения равно  $+12$ , а не  $-348$  или  $+372$ ?
- Хрустальная туфелька Золушки, несомненно, представляла собой хиральный объект. Но будет ли она вращать плоскополяризованный свет?
- Являются ли эти соединения хиральными? Нарисуйте приведенные ниже структуры так, чтобы подтвердить правильность ответа.

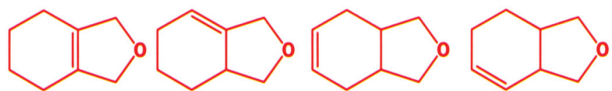




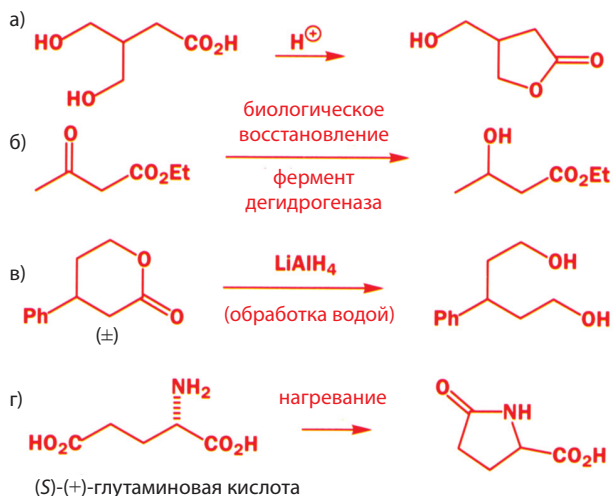
5. Что делает молекулу хиральной? Приведите три примера с различными типами хиральности. Объясните, почему приведенные ниже соединения являются хиральными.



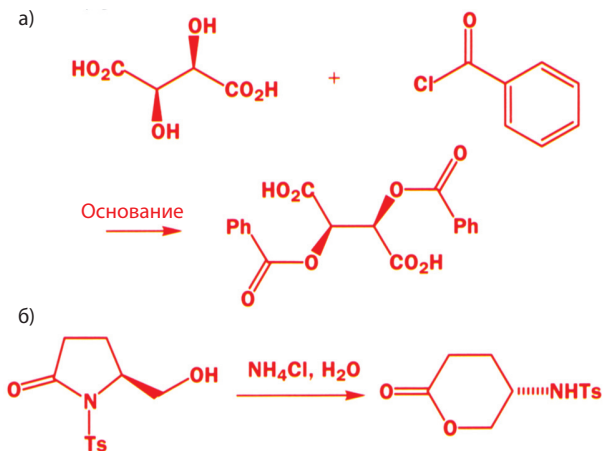
6. Опишите стереохимию приведенных ниже соединений, т.е. определите, сколько диастереомеров существует для каждого соединения, нарисуйте структурную формулу каждого и выясните, какие диастереомеры хиральны, а какие – нет.



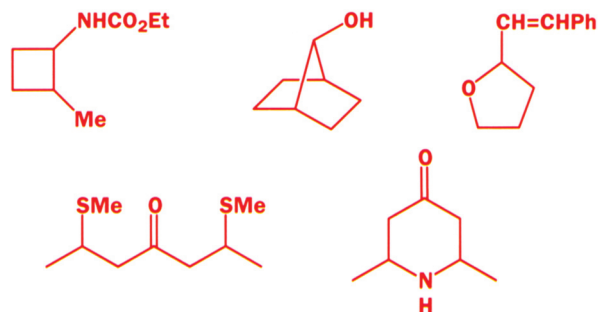
7. Для каждой реакции определите, будут ли продукты реакции хиральными и/или оптически активными.



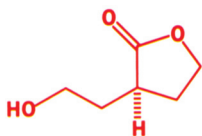
8. Предложите механизмы приведенных ниже реакций, которые бы объясняли стереохимию продуктов реакции. Все соединения являются оптически активными.



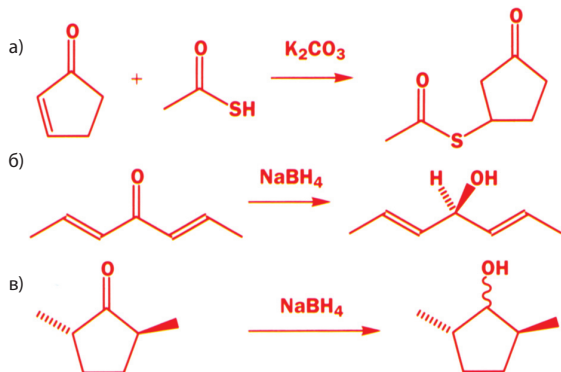
9. Обсудите стереохимию приведенных далее соединений. Их структуры намеренно нарисованы таким образом, чтобы стереохимия была неясной. Перерисуйте структуры так, чтобы стереохимия была ясно видна.



10. При действии основания это соединение рацемизуется. Почему?



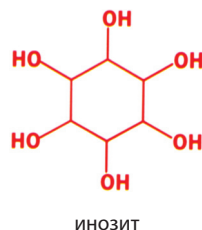
11. Напишите механизмы приведенных ниже реакций. Будут ли продукты образовываться в виде единственного стереоизомера?



12. Сколько диастереомеров существует у соединения 1? Определите, будут ли эти диастереомеры хиральными или нет. Если вы получили в химической реакции смесь всех стереоизомеров этого соединения, какими методами их можно разделить? Какой изомер (изомеры) может (могут) образоваться при гидрировании соединения 2?



13. Эта задача – для особо интересующихся органической химией. Попробуйте сосчитать число возможных диастереомеров инозита и определить, сколько из них представляют собой *мезо*-формы.



## Возвращаясь к прочитанному

- Реакции нуклеофилов с карбонильными соединениями (гл. 6, 9, 12 и 14)
- Атака нуклеофилов по двойной связи, сопряженной с карбонильной группой (гл. 10)
- Реакции замещения у карбонильного атома углерода (гл. 12)
- Реакции замещения атома кислорода карбонильной группы (гл. 14)
- Стереохимия (гл. 16)
- Интермедиаты, переходные состояния и уравнение скорости (гл. 13)

## Обсуждаемые проблемы

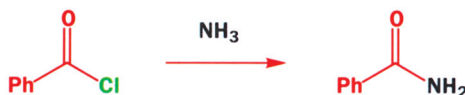
- Атака нуклеофилов на насыщенный атом углерода, приводящая к реакции замещения
- Отличие реакции замещения у насыщенного атома углерода от реакций замещения у группы C=O
- Два механизма реакций замещения
- Интермедиаты и переходные состояния в реакциях нуклеофильного замещения
- Стереохимия реакций нуклеофильного замещения
- Типы нуклеофилов, вступающих в реакции замещения, и уходящие группы, которые они могут замещать
- Типы молекул, которые можно получить реакциями нуклеофильного замещения, и используемые при этом реагенты

## Заглядывая вперед

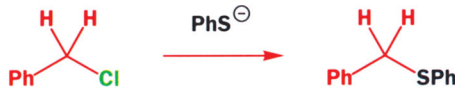
- Реакции элиминирования (гл. 19)
- Реакции замещения, в которых в качестве нуклеофила выступают ароматические соединения (гл. 22)
- Реакции замещения, в которых в качестве нуклеофила выступают енолят-ионы (гл. 26)
- Ретросинтетический анализ (гл. 30)

## Реакции нуклеофильного замещения

Реакциями замещения называют такие процессы, в результате которых одна функциональная группа заменяется на другую. В гл. 12 мы уже обсуждали такой тип химических процессов – реакции нуклеофильного замещения у атома углерода карбонильной группы, например:



В процессе реакции в молекуле остаются фенильная и карбонильная группы, а группа Cl замещается группой NH<sub>2</sub>. Молекулу аммиака (NH<sub>3</sub>) мы называем **нуклеофилом**, а хлорид-ион – **уходящей группой**. В данной главе мы рассмотрим аналогичные реакции, протекающие у насыщенного атома углерода, например:



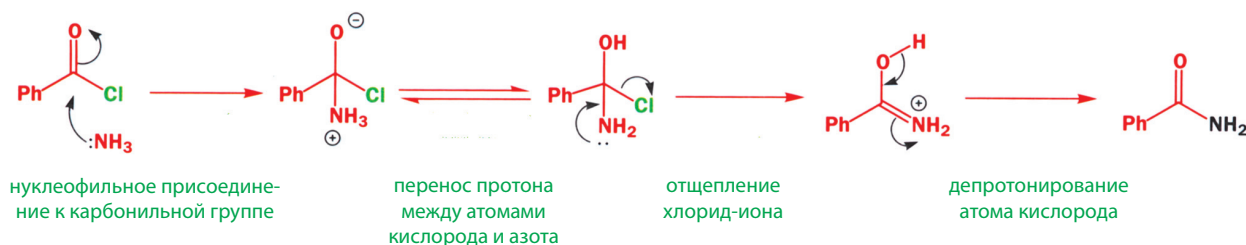
В результате этой реакции фенильная группа не изменяется. То же самое можно сказать и о группе CH<sub>2</sub>. А вот Cl замещается группой PhS. Это



и есть **реакция замещения**. Когда такая реакция протекает у группы  $\text{CH}_2$  (у *насыщенного атома углерода*), ее называют **реакцией нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода**. На первый взгляд кажется, что она очень похожа на реакцию замещения у карбонильного атома углерода, но на самом деле эти две реакции очень сильно различаются. В реакции замещения у насыщенного атома углерода мы использовали другой реагент, поскольку в реакции с  $\text{NH}_3$  продукт  $\text{PhCH}_2\text{NH}_2$  будет образовываться лишь с умеренным выходом. Это означает, что реакции замещения у карбонильного и у насыщенного атома углерода предъявляют разные требования к реагирующим нуклеофилам.

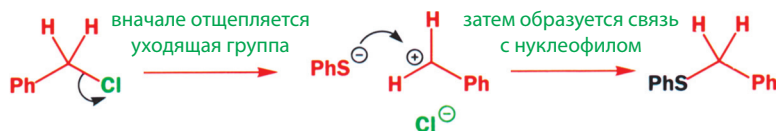
Основным изменением при переходе от первой приведенной ранее реакции ко второй является, конечно, отсутствие во втором субстрате карбонильной группы. Это оказывает огромное влияние на механизм реакции. Механизм первой реакции можно изобразить следующим образом:

Механизм реакции нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода

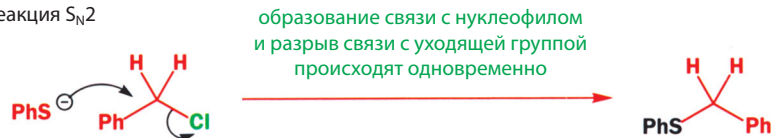


Очевидно, что в реакции замещения у насыщенного атома углерода первая стадия этого процесса не может реализоваться. Действительно, электроны нельзя перенести на  $\pi$ -связь, которой нет, так как группа  $\text{CH}_2$  полностью насыщена. Следовательно, механизм, когда сначала к центральному атому углерода присоединяется нуклеофил и только после этого от него отщепляется уходящая группа, невозможен, поскольку в этом случае должен образовываться интермедиат с пятивалентным атомом углерода. Такая реакция может протекать по одному из двух различных механизмов. Первый механизм включает разрыв связи между атомом углерода и уходящей группой на первой стадии и образование связи между этим атомом углерода и нуклеофилом – на второй. Если реализуется второй механизм, то эти два процесса происходят одновременно. Реакцию первого типа называют **реакцией  $\text{S}_{\text{N}}1$** . Реакцию второго типа, в которой атом углерода может принимать электроны от нуклеофила только при условии, что одновременно с этим он отдает имевшиеся у него электроны уходящей группе, называют **реакцией  $\text{S}_{\text{N}}2$** . Позднее вы увидите, что при использовании данных реагентов замещение может протекать по любому из этих механизмов:

Реакция  $\text{S}_{\text{N}}1$



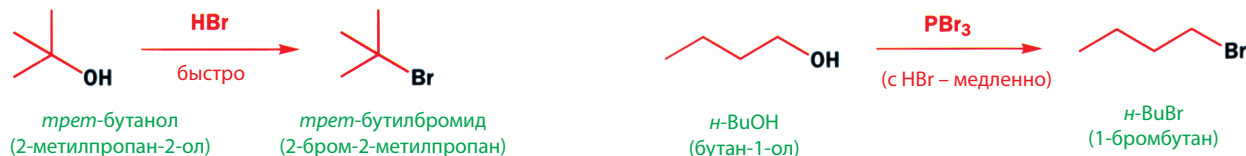
Реакция  $\text{S}_{\text{N}}2$



■ Механизм реакции спирта с  $\text{PBr}_3$  будет обсуждаться в этой главе при рассмотрении  $\text{S}_\text{N}2$ -реакций.

Различия между этими механизмами мы обсудим позднее. Сначала необходимо твердо доказать, что оба они существуют.

Рассмотрим часто используемую реакцию нуклеофильного замещения группы  $\text{OH}$  на  $\text{Br}$ . В зависимости от структуры исходного спирта этот процесс осуществляют при разных условиях. Третичные спирты быстро реагируют с  $\text{HBr}$  с образованием третичных алкилбромидов. Напротив, первичные спирты реагируют с  $\text{HBr}$  **очень медленно**, поэтому для их превращения в первичные алкилбромиды обычно используют  $\text{PBr}_3$ .



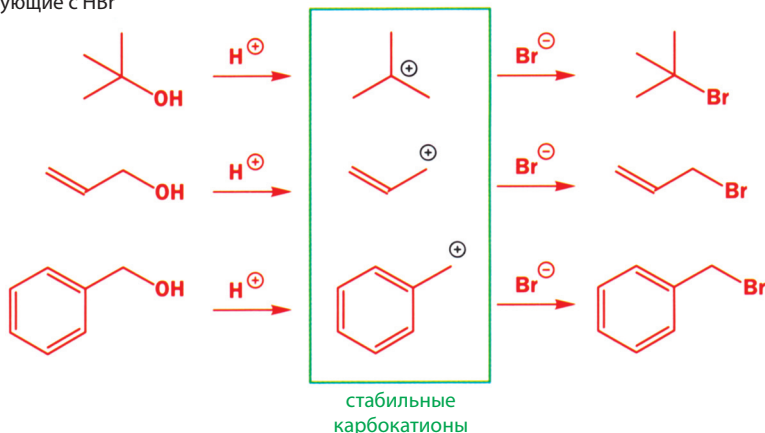
Все спирты, быстро и с хорошим выходом реагирующие с  $\text{HBr}$ , имеют одну общую особенность: они способны образовывать стабильные карбокатионы, т. е. катионы, положительный заряд в которых локализован на атоме углерода.

Спирты, быстро реагирующие с  $\text{HBr}$

третичные спирты

аллиловые спирты

бензиловые спирты



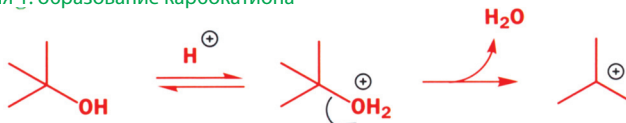
Эти спирты *могут* образовывать карбокатионы, но *образуют ли* они их в действительности? Одно дело высказать предположение о существовании реакционноспособных интермедиатов, совсем другое – доказать, что они образуются. Мы обсудим здесь экспериментальные факты, доказывающие, что карбокатионы действительно существуют в растворе и являются интермедиатами в реакциях нуклеофильного замещения, которые протекают по механизму  $\text{S}_\text{N}1$ .

#### ► Стабильность карбокатионов

Любые карбокатионы крайне неустойчивы и очень реакционноспособны. Названные здесь *относительно* стабильны, но и их нельзя хранить в бутылке на полке. Представления об относительной устойчивости карбокатионов важны для понимания  $\text{S}_\text{N}1$ -реакции.

Механизм  $\text{S}_\text{N}1$  реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода

стадия 1: образование карбокатиона



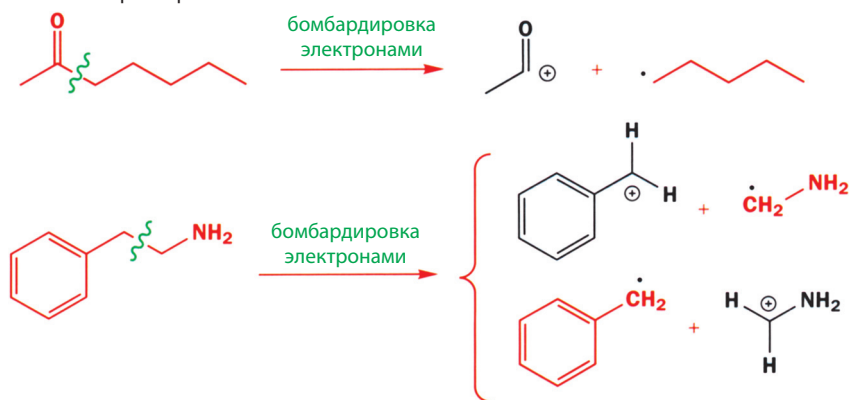
стадия 2: захват карбокатиона нуклеофилом



## Структура и стабильность карбокатионов

Ненадолго прервем обсуждение механизмов реакций нуклеофильного замещения и обсудим природу карбокатионов, которые можно выделить в виде соответствующих солей, и карбокатионов, возникающих в качестве интермедиатов в реакциях замещения. В гл. 3 мы видели, что катионы легко можно получить в газовой фазе при бомбардировке вещества электронами, и среди прочих такие катионы:

Карбокатионы, образующиеся в масс-спектрометре



Кроме того, мы встречали необычный катион  $\text{CH}_5^+$ . В этом катионе *восемь* электронов распределены по пяти связям. Валентная оболочка углерода в нем заполнена, как и у азота в ионе аммония  $\text{NH}_4^+$ . Катион  $\text{CH}_5^+$  называют **карбониевым** ионом. В трех образующихся в масс-спектрометре ионах на приведенной выше схеме с положительно заряженным атомом углерода связаны только *три* заместителя. На внешней электронной оболочке этих ионов находится только по *шесть* электронов; это – электронодефицитные катионы. Такие катионы называют **карбениевыми** ионами. Общее название и карбониевых, и карбениевых ионов – **карбокатионы**. В табл. 17.1 суммированы свойства карбокатионов двух типов.

**Таблица 17.1. Карбокатионы: карбениевые и карбониевые ионы**

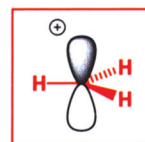
Свойство	Карбениевые ионы	Карбониевые ионы
Число связей с атомом $\text{C}^+$	3	5
Число электронов на внешней оболочке	6	8
Наличие свободной орбитали	Да; <i>p</i> -орбиталь	Нет
Электронодефицитность	Да	Нет
Пример	<p><i>трет</i>-бутильный катион</p>	<p><math>^+\text{CH}_5</math></p>

Но нас интересуют карбениевые ионы, поскольку именно они являются интермедиатами в некоторых реакциях нуклеофильного замещения. Простейший карбениевый ион – метильный катион ( $\text{CH}_3^+$ ). Он имеет плоское строение и свободную *p*-орбиталь.



метильный  
катион

плоский тригональный  
 $sp^2$ -гибридизованный атом  
углерода



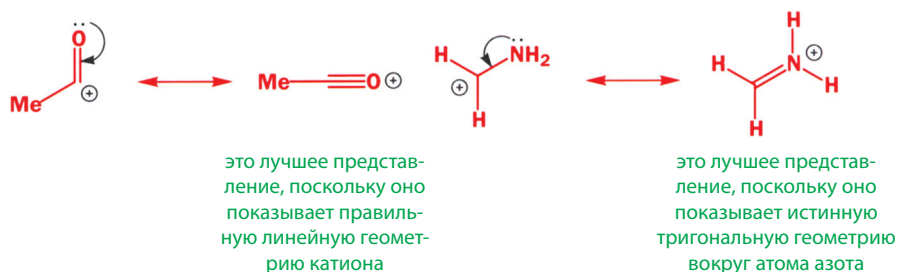
два электрона  
на каждой  
связи C–H

свободная  $p$ -орбиталь

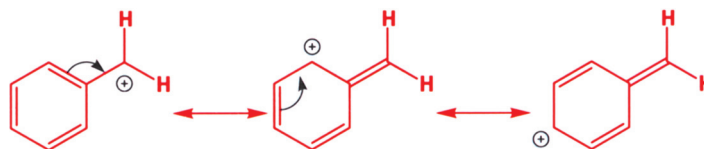


ион ацилия

При обсуждении масс-спектров мы не встречали метильного катиона в отличие от трех катионов, приведенных в начале этого раздела. Метильный катион столь нестабилен, что редко образуется даже в газовой фазе. Образование же каждого из трех упомянутых выше ионов (схема на с. 555) может быть связано с его стабилизацией вследствие того или иного взаимодействия. Во-первых, это ион ацилия ( $RC=O^+$ ). Он представляет собой линейную молекулу, большая часть положительного заряда в которой локализована на атоме кислорода. Можно сказать даже, что этот скорее оксониевый ион, а не карбокатион. В третьем ионе на приведенной схеме положительный заряд также стабилизируется гетероатомом (в данном случае это атом азота), что делает катион существенно стабильнее. Действительно, молекулы с положительным зарядом на атоме азота стабильнее, чем карбокатионы. Обратите внимание на то, что в «предпочтительном представлении» молекулы отсутствуют электронодефицитные атомы: все атомы C, N и O имеют по восемь электронов.



Наконец, ион  $C_6H_5CH_2^+$ ; он не содержит гетероатома, но в нем имеется бензольный цикл, и положительный заряд в этом катионе делокализован по ароматическому кольцу, особенно в положениях 2 и 4.



Таким образом, ни один из ионов, приведенных на схеме на с. 555, не является простым карбениевым ионом, в котором заряд локализован на электронодефицитном атоме углерода. Все стабильные карбокатионы характеризуются значительной дополнительной стабилизацией того или иного рода. Но даже эти относительно стабильные катионы невозможно зафиксировать в обычных условиях в растворе методом ЯМР. Они столь реакционноспособны, что реагируют даже со слабыми нуклеофилами, например с водой или хлорид-ионами. Только благодаря открытию в 1960-х гг. Джорджем Ола суперкислот (называемых также «магическими кислотами») мы теперь знаем, что карбокатионы могут существовать в растворе. Но образуются ли они в качестве интермедиатов в реакциях нуклеофильного замещения?

■ Джордж Ола родился в Венгрии в 1927 г., но большую часть своей жизни провел в США, работая в университете в штате Огайо. В 1994 г. за свои работы в области изучения катионов он получил Нобелевскую премию. В настоящее время работает в университете Южной Калифорнии.

### Стабильные карбокатионы в суперкислой среде

Целью Ола было получение раствора, не содержащего нуклеофилов. Это звучит чересчур мудрено, поскольку наличие любого катиона требует, вследствие правила баланса заряда, присутствия некоего аниона. Но до сих пор любой анион, который мы встречали, проявлял свойства нуклеофила. Действительно, практически все анионы – нуклеофилы, но некоторые из них представляют собой отрицательно заряженный атом, с которым прочно связаны атомы галогена. Примерами таких анионов могут служить  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  и  $\text{SbF}_6^-$ . Первый из них – небольшая тетраэдрическая частица, два других – больше по размеру и имеют геометрию октаэдра.

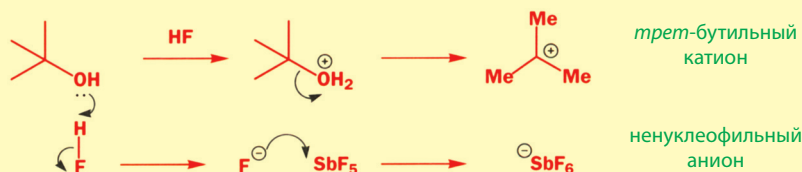
Ненуклеофильные анионы



В этих анионах атомы фтора очень прочно связаны с центральным атомом. В данном случае отрицательный заряд не соответствует какой-либо неподеленной паре электронов (ср. с действием  $\text{NaBH}_4$  в реакциях восстановления карбонильной группы), и здесь нет электронов, которые могли бы выступать в качестве нуклеофила. Другими важными условиями являются отсутствие нуклеофильных свойств у растворителя и низкая температура. Идеальные условия – это жидкий  $\text{SO}_2$  при  $-70^\circ\text{C}$ .

В таких условиях Ола смог получить карбокатионы из спиртов. Он обработал *трет*-бутанол смесью  $\text{SbF}_5$  и  $\text{HF}$  в жидком  $\text{SO}_2$ . Ниже приведена соответствующая реакция.

Получение *трет*-бутильного катиона в жидком  $\text{SO}_2$  по методу Ола



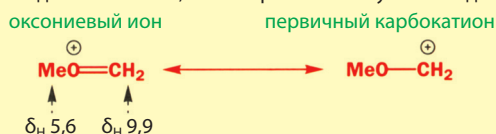
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  этого катиона содержит только синглет водородов трех метильных групп при 4,15 м. д., сигнал, находящийся в гораздо более слабом поле по сравнению с обычным положением сигналов групп  $\text{C}-\text{Me}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнал метильных групп также появляется в слабом поле (при 47,5 м. д.), но ключевым доказательством служит химический сдвиг центрального атома углерода, сигнал которого проявляется при 320,6 м. д. Это значение совершенно удивительное и намного отличается от всех тех величин, которые встречались до сих пор. Сигнал этого атома углерода находится в столь слабом поле потому, что атом положительно заряжен и электронодефицитен.

В подобных условиях стабилен также и ион ацилия, что позволяет записать его ИК-спектр. Более того, соль ацилия может быть получена даже в виде кристаллов, что отбрасывает последние сомнения в том, что это действительно оксониевый ион: как длина, так и колебания связи углерод–кислород соответствуют тройной связи и близки к тем, которые наблюдаются для молекулы монооксида углерода (табл. 17.2).

**Таблица 17.2. Содержит ли ион ацилия тройную связь?**

	Ион ацилия $\text{Me}-\text{C}\equiv\text{O}^+$	Монооксид углерода $\text{C}\equiv\text{O}$
$\nu_{\text{CO}}, \text{cm}^{-1}$	2294	2170
Длина связи $\text{CO}$ , Å	1,108	1,128

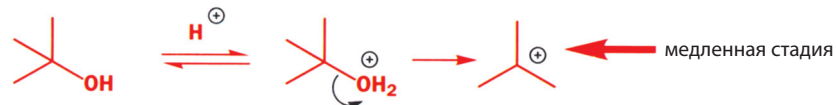
Большой интерес представляют результаты измерения спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измеряли для растворов веществ в жидком  $\text{SO}_2$  при  $-70^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  катиона  $\text{MeOCH}_2^+$  показывает, что сигнал метильной группы сильно смещен в слабое поле, а сигнал группы  $\text{CH}_2$  по своему положению похож скорее на сигналы электронодефицитных алкенов, чем на сигнал протонов при насыщенном атоме углерода. Положительный заряд в этом катионе делокализован, но изображать его лучше в виде оксониевого иона.



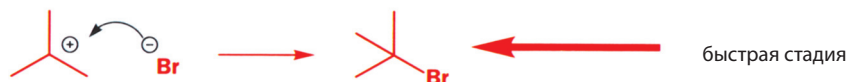
Если мы смешаем *трет*-BuOH и HBr в ампуле ЯМР и будем следить за реакцией в спектрометре ЯМР, то не увидим сигналов, относящихся к катиону. Но это ничего не доказывает! Действительно, нельзя ожидать, что реакционноспособный интермедиат будет присутствовать в значительной концентрации. Ведь если катион нестабилен, то он будет быстро реагировать с любым нуклеофилом, присутствующим в реакционной среде. Следовательно, концентрация катиона в растворе всегда будет очень низкой. Скорость его образования будет меньше, причем намного меньше, чем скорость его реакций. Необходимо только сделать некоторые примечания к механизму.

$S_N1$ -Механизм нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода

стадия 1: образование карбокатиона



стадия 2: реакция карбокатиона с нуклеофилом



Несомненно, утешает тот факт, что мы можем получить карбокатионы, хотя и в весьма специфических условиях. Но хотелось бы иметь и другие доказательства того, что карбокатионы действительно являются интермедиатами в реакциях замещения. Поэтому мы вернемся к обсуждению механизмов реакции.

■ Сэр Кристофер Ингольд (1893–1970) и Эдвард Дэвид Хьюз (1906–1963) в 1930-х гг. работали в Университетском колледже в Лондоне. Они первыми предложили большинство из тех механизмов, которые мы сейчас обсуждаем.

## $S_N1$ - и $S_N2$ -Механизмы реакций нуклеофильного замещения

При обсуждении этих двух механизмов химики используют кинетические доказательства, т. е. изучают факторы, от которых зависит скорость реакции. В 1930-х гг. Ингольд и Хьюз установили, что некоторые реакции нуклеофильного замещения описываются уравнением скорости первого порядка, т. е. скорость реакции зависит только от концентрации алкилгалогенида и *не зависит от концентрации нуклеофила*. Напротив, скорости других реакций зависят *как* от концентрации алкилгалогенида, *так и* от концентрации нуклеофила. Как объяснить эти результаты? Реакция, протекающая по механизму  $S_N2$ , состоит только из одной стадии:

Механизм  $S_N2$  реакции между *n*-BuBr и гидроксид-ионом



■ Более подробно зависимость между скоростью реакции и ее механизмом обсуждалась в гл. 13.

Следовательно, эта стадия является **скоростьюопределяющей (лимитирующей) стадией**, которую иногда называют также медленной стадией реакции. Суммарная скорость реакции зависит только от скорости этой стадии. Согласно кинетической теории, скорость реакции пропорциональна концентрации реагирующих частиц:

$$\text{скорость реакции} = k[n\text{-BuBr}][\text{HO}^-]$$

В квадратных скобках в этом уравнении даны концентрации соответствующих реагентов; константу пропорциональности  $k$  называют константой



скорости. Если данный механизм верен, то скорость реакции будет линейно пропорциональна как  $[n\text{-BuBr}]$ , так и  $[\text{HO}^-]$ . И это действительно так. Ингольд измерил скорости таких реакций и установил, что все они имеют второй порядок (т. е. пропорциональны концентрациям двух веществ). Он назвал этот механизм Замещение Нуклеофильное Бимолекулярное (Substitution, Nucleophilic, 2<sup>nd</sup> Order), сокращенно – S<sub>N</sub>2. При этом обычно используется уравнение скорости такого типа:

$$\text{скорость} = k_2[n\text{-BuBr}][\text{HO}^-],$$

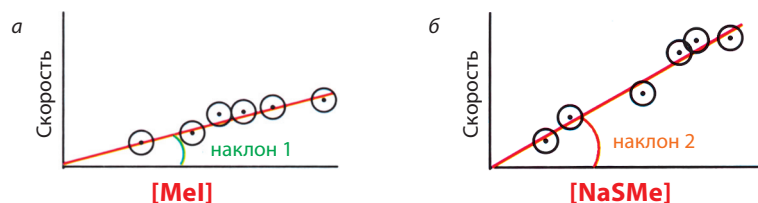
где  $k_2$  – константа скорости реакции второго порядка.

### Использование уравнения скорости и его значение

Как использовать это уравнение и что оно означает? Уравнение скорости полезно, поскольку оно позволяет нам распознать S<sub>N</sub>2-механизм реакции. Для этого обычно в двух разных сериях экспериментов измеряют скорости реакции, варьируя концентрации нуклеофила и концентрации углеродного электрофила. По результатам этих экспериментов строят два графика, по одному для каждой серии. Предположим, мы хотим определить, будет ли реакция между NaSMe (твердая ионная соль; нуклеофилом является анион MeS<sup>-</sup>) и MeI действительно S<sub>N</sub>2-реакцией.



Для этого необходимо, во-первых, поддерживая концентрацию NaSMe постоянной и изменяя концентрацию MeI, следить за изменением скорости реакции (рис. 17.1, а). Затем следует изучить изменение скорости реакции с изменением концентрации NaSMe, поддерживая постоянной концентрацию MeI (рис. 17.1, б). Если это действительно S<sub>N</sub>2-реакция, то в обоих случаях мы получим линейные зависимости скорости от изменяемой концентрации.



**Рис. 17.1. Зависимости скорости реакции от концентрации MeI (а) и NaSMe (б).**

Из графика на рис. 17.1, а следует, что скорость реакции пропорциональна концентрации MeI, т. е. скорость  $= k_a [\text{MeI}]$ , а из графика на рис. 17.1, б очевидно, что скорость пропорциональна также  $[\text{MeSNa}]$ , т. е. скорость  $= k_b [\text{MeSNa}]$ . Однако возникает вопрос: почему графики зависимости скорости реакции от концентрации реагента имеют разные наклоны? Если вы рассмотрите приведенные выше уравнения скорости этой реакции, то увидите, что в каждом из них содержится концентрация одного из реагентов, которая появляется как составная часть константы скорости реакции. Истинное уравнение скорости имеет вид

$$\text{скорость} = k_2 [\text{MeSNa}][\text{MeI}]$$

Если  $[\text{MeSNa}]$  постоянна, то это уравнение можно преобразовать в выражение

$$\text{скорость} = k_a [\text{MeI}], \text{ где } k_a = k_2 [\text{MeSNa}]$$

Если же постоянной является концентрация MeI, то уравнение принимает форму

$$\text{скорость} = k_b [\text{MeSNa}], \text{ где } k_b = k_2 [\text{MeI}]$$

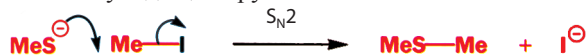
► Пожалуйста, обратите внимание на то, как пишется этот символ. Буквы S и N – заглавные, но N пишется как подстрочный индекс.

► Каждая точка на рис. 17.1, а и б отвечает отдельному эксперименту, в котором скорость реакции измеряется при определенной концентрации соответствующего реагента. На рис. 17.1, а все точки были получены в экспериментах, в которых концентрация NaSMe была одной и той же, но при различных концентрациях MeI. На рис. 17.1, б все точки были получены в экспериментах, в которых концентрация MeI была одной и той же, а варьировалась концентрация NaSMe.

Это объясняет, почему графики зависимости скорости реакции от концентрации реагента на рис. 17.1 *а* и *б* имеют разные наклоны:

$$\text{наклон 1} = k_a = k_2 [\text{MeSNa}], \text{ а наклон 2} = k_b = k_2 [\text{MeI}]$$

Из величин этих наклонов легко определить истинную константу скорости  $k_2$ , поскольку известно значение  $[\text{MeSNa}]$  в первой серии экспериментов и значение  $[\text{MeI}]$  – во второй. Величина  $k_2$ , полученная из обеих серий экспериментов, должна быть одной и той же! Эта реакция действительно протекает по механизму  $S_N2$ : атака  $\text{MeS}^-$  происходит одновременно с отщеплением уходящей группы  $\text{I}^-$ .



Таким образом, уравнение скорости полезно тем, что оно является тестом на протекание механизма  $S_N2$ . Однако следует помнить, что уравнению скорости нельзя придавать слишком большой смысл: оно лишь указывает, будет ли скорость реакции зависеть от концентрации как субстрата, так и нуклеофила.

### Значение уравнения скорости реакции $S_N2$

Важным следствием уравнения скорости является то, что ход  $S_N2$ -реакции зависит от природы как нуклеофила, так и углеродсодержащего электрофила. Иначе говоря, для того чтобы улучшить результат, можно варьировать обе частицы. Например, если мы хотим заместить  $\text{I}^-$  в молекуле  $\text{MeI}$  кислородсодержащим нуклеофилом, то мы можем сравнить эффективности нескольких таких нуклеофилов, используя данные, приведенные в табл. 17.3.

Та же причина, которая делает гидроксид-ион хорошим основанием

**Таблица 17.3. Кислородсодержащие нуклеофилы в  $S_N2$ -реакциях**

Кислородный нуклеофил	$pK_a$ сопряженной кислоты <sup>а</sup>	$S_N2$ -Реакции
$\text{HO}^-$	15,7 ( $\text{H}_2\text{O}$ )	Быстрая
$\text{RCO}_2^-$	примерно 5 ( $\text{RCO}_2\text{H}$ )	С умеренной скоростью
$\text{H}_2\text{O}$	-1,7 ( $\text{H}_3\text{O}^+$ )	Медленная
$\text{RSO}_2\text{O}^-$	0 ( $\text{RSO}_2\text{OH}$ )	Медленная

<sup>а</sup> Обсуждение значений  $pK_a$  см. в гл. 8.

(в основном нестабильность аниона, обуславливающая его высокую реакционную способность), ответственна за его хорошие нуклеофильные свойства. Основность – это нуклеофильность по отношению к протону, и она хорошо коррелирует с нуклеофильностью по отношению к атому углерода<sup>1)</sup>. В гл. 12 вы убедились в том, что нуклеофильность по отношению к карбонильной группе непосредственно связана с основностью частицы. При атаке нуклеофила на насыщенный атом углерода это не совсем справедливо, но, как будет показано, все же существует ясная взаимосвязь между этими величинами. Иначе говоря, если мы хотим, чтобы реакция

<sup>1)</sup> В действительности это не совсем так! Основность – это термодинамическая характеристика частицы, характеризующая ее способность связывать протон. Можно говорить также об основности относительно метильного, этильного или любого другого катиона. Напротив, нуклеофильность – это кинетическая характеристика частицы, характеристика скорости ее реакции с электрофильной частицей. Некоторые сильные основания, например DBU или диизопропилэтиламин, не проявляют нуклеофильных свойств, а скорости реакций переноса протона с образованием стабилизированных карбанионов (енолят-ионов, анионов нитроалканов и т. д.) значительно ниже, чем скорости соответствующих реакций с участием молекул  $\text{ROH}$  или  $\text{R}_2\text{NH}$  равной основности. – *Прим. перев.*

протекала быстро, то необходимо использовать в качестве нуклеофила NaOH, а не, например, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Но это не единственный важный фактор. Не меньшее значение имеет также реакционная способность электрофила, которая определяется его структурой. Если нам нужно провести реакцию при метильной группе, то мы не можем изменить углеродный скелет молекулы, но мы можем изменить уходящую группу. В табл. 17.4. приведены данные для различных метилгалогенидов в реакции с NaOH.

Таким образом, наиболее быстрой реакцией образования метанола яв-

**Таблица 17.4. Галогениды как уходящие группы в S<sub>N</sub>2-реакциях**

Х в MeX	pK <sub>a</sub> сопряженной кислоты HX	Реакции с NaOH
F <sup>-</sup>	+3	Чрезвычайно медленная
Cl <sup>-</sup>	-7	С умеренной скоростью
Br <sup>-</sup>	-9	Быстрая
I <sup>-</sup>	-10	Очень быстрая

ляется взаимодействие между MeI и NaOH.

Позднее мы подробнее обсудим аспекты нуклеофильности и реакцион-



ной способности различных уходящих групп. Сейчас же для нас наиболее важным является тот факт, что скорость S<sub>N</sub>2-реакции зависит от природы как нуклеофила, так и углеродсодержащего электрофила (в том числе и от уходящей группы). В зависимости от природы нуклеофила или электрофила изменяется значение  $k_2$ .

Как и для любых других реакций, она также зависит от иных факторов, например от природы растворителя или температуры.

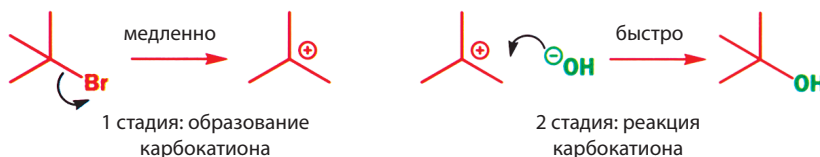
- Скорость S<sub>N</sub>2-реакции зависит
  - от природы нуклеофила,
  - от углеродного скелета,
  - от природы уходящей группы.

### Кинетика реакций S<sub>N</sub>1

Теперь обсудим реакцию, очень похожую на реакцию S<sub>N</sub>2, но вместо *n*-бутилбромида в качестве субстрата в ней используем *трет*-бутилбромид.

В этой реакции скорость определяет стадия образования карбокатиона.

Механизм S<sub>N</sub>1: реакция *t*-BuBr с гидроксид-ионом



Этому можно предложить два объяснения. Во-первых, катион – нестабильная частица, поэтому она образуется из стабильной нейтральной органической

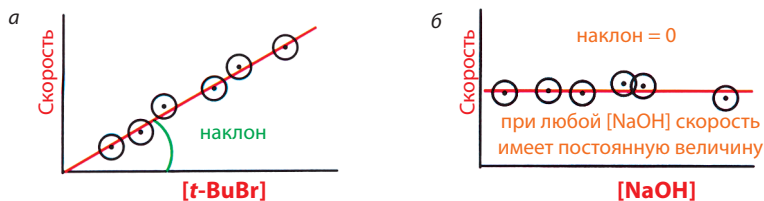
молекулы довольно медленно. Во-вторых, будучи нестабильным, катион оказывается очень реакционноспособной частицей, поэтому он быстро вступает в реакцию с любым нуклеофилом, независимо от его природы. Оба эти объяснения справедливы. В реакции с участием нестабильного интермедиата именно образование этого интермедиата обычно является скоростьюопределяющей стадией<sup>1)</sup>. Поэтому скорость, с которой расходуется *t*-BuBr, является просто скоростью первой стадии суммарного процесса. Именно поэтому эту стадию и называют скоростьюопределяющей. Она представляет собой мономолекулярную реакцию, для которой уравнение скорости имеет вид

$$\text{скорость} = k_1 [\textit{t}\text{-BuBr}] .$$

Для наглядности представьте себе толпу народа у оборудованного турникетами входа на станцию метро. Не важно, как быстро могут передвигаться люди: скорость, с которой они будут попадать внутрь, определяется скоростью, с которой турникет пропускает одного человека.

И вновь это уравнение скорости имеет важное значение: оно позволяет определить, по какому механизму –  $S_N1$  или  $S_N2$  – протекает соответствующая реакция. Для этого нужно построить графики зависимости скорости реакции от концентраций реагентов, аналогичные тем, что мы уже строили для реакции MeI с NaSMe. Если мы имеем дело с реакцией  $S_N2$ , то графики (рис. 17.2, а) будут иметь примерно тот же вид, что и для указанного примера. Но в реакции  $S_N1$  мы увидим иную ситуацию: скорость изменится, когда мы изменим концентрацию *t*-BuBr при постоянном значении [NaOH], но не изменится при изменении концентрации NaOH при постоянной величине [*t*-BuBr] (рис. 17.2, б).

Наклон зависимости скорости реакции от концентрации *t*-BuBr на пер-



**Рис. 17.2.** Зависимости скорости реакции от концентрации *t*-BuBr (а) и NaOH (б).

вом графике представляет собой константу скорости первого порядка, поскольку

$$\text{скорость} = k_1 [\textit{t}\text{-BuBr}]$$

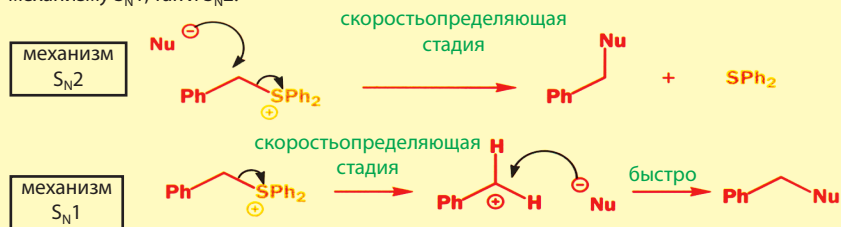
Соответствующий наклон на втором графике просто равен нулю! NaOH не принимает участия в стадии, определяющей скорость, поэтому добавление дополнительного количества щелочи не ускоряет эту реакцию. Такой механизм называют  $S_N1$ , т. е. Замещение Нуклеофильное Мономолекулярное (Substitution, Nucleophilic, 1<sup>st</sup> Order).

<sup>1)</sup> В данном случае ход реакции осложняется тем, что гидроксид-ион при взаимодействии с трет-бутилбромидом проявляет в первую очередь свои основные, а не нуклеофильные свойства. Поэтому трет-бутанол будет преобладающим продуктом реакции только при проведении ее в нейтральной или кислой, но не в щелочной среде! В последнем случае основным направлением реакции становится элиминирование, см. гл.19, т. 2. – Прим. перев.

Этот результат очень важен. Не только концентрация нуклеофила не оказывает влияния на скорость процесса. Реакционная способность нуклеофила также не имеет в данном случае никакого значения! Мы просто потратим свое время впустую, добавляя к этой реакционной смеси NaOH, – вода будет реагировать ничуть не хуже. Все кислородсодержащие нуклеофилы, приведенные в табл. 17.3, реагируют с  $t$ -BuBr с одной и той же скоростью, хотя скорости их взаимодействия с MeI значительно различаются<sup>1)</sup>.

### Нуклеофилы в реакциях замещения

Переход от механизма  $S_N1$  к механизму  $S_N2$  в реакциях одного и того же соединения легко наблюдать, если выбрать в качестве субстрата молекулу, которая хорошо реагирует по обоим механизмам, например бензилсульфониевую соль. Она может реагировать как по механизму  $S_N1$ , так и  $S_N2$ .



Слабые нуклеофилы реагируют с этим субстратом по механизму  $S_N1$ , а сильные – по механизму  $S_N2$ . На основании значений скоростей реакций, приведенных в табл. 17.5, можно установить, по какому механизму реагирует каждый нуклеофил.

**Таблица 17.5. Скорость реакции ( $10^5 k$ ,  $\text{с}^{-1}$ ) нуклеофилов с  $\text{PhCH}_2\text{S}^+\text{Ph}_2$**

Нуклеофил	$\text{AcO}^-$	$\text{Cl}^-$	$\text{PhO}^-$	$\text{HO}^-$	$\text{PhS}^-$
Скорость	3,9	4,0	3,8	74	107

Первые три нуклеофила реагируют с одинаковой скоростью (в пределах ошибки эксперимента), в то время как два последних – значительно быстрее. Одинаковая скорость реакции первых трех нуклеофилов объясняется тем, что они реагируют по механизму  $S_N1$ , при котором скорость реакции не зависит от природы нуклеофила. Все нуклеофилы реагируют по механизму  $S_N1$  с одной и той же скоростью (примерно  $4,0 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ ), но хорошие нуклеофилы реагируют также по механизму  $S_N2$ . Скорость  $S_N2$ -реакции для гидроксид-иона равна примерно  $74 \cdot 10^{-5}$ , а для  $\text{PhS}^-$  –  $107 \cdot 10^{-5}$ . Эти относительные скорости можно сравнить со значениями скоростей, приведенными в табл. 17.6 для реакций с MeBr, когда все нуклеофилы реагируют по механизму  $S_N2$ .

**Таблица 17.6. Относительные скорости реакции нуклеофилов с MeBr (для воды 1)**

Нуклеофил	$\text{AcO}^-$	$\text{Cl}^-$	$\text{PhO}^-$	$\text{HO}^-$	$\text{PhS}^-$
Скорость	900	1100	2000	$1,2 \cdot 10^4$	$5 \cdot 10^7$

## Факторы, определяющие, по какому механизму ( $S_N1$ или $S_N2$ ) будет реагировать данное органическое соединение

Наиболее важный фактор – структура углеродного скелета молекулы. В общем соединения, которые могут образовать относительно стабильный катион, обычно реагирует по механизму  $S_N1$ , а соединения, не способные образовать достаточно стабильный катион, – по механизму  $S_N2$ .

<sup>1)</sup> Добавляя NaOH, мы не просто потратим свое время впустую: вместо спирта, продукта реакции нуклеофильного замещения, мы получим изобутилен, продукт реакции элиминирования (см. гл. 19, т. 2). – Прим. перев.

Фактически, структурные факторы, делающие катион нестабильным, облегчают протекание  $S_N2$ -реакции. По мере увеличения степени замещения стабильность алкильного катиона увеличивается, и наиболее стабильными являются третичные катионы, которые не склонны реагировать по механизму  $S_N2$ , поскольку в этом случае нуклеофил должен проложить себе путь к атому углерода через пространство, занимаемое алкильными группами. Реакция  $S_N2$  протекает гораздо легче, если с атакуемым атомом углерода соединены только маленькие атомы водорода – метильные производные реагируют по механизму  $S_N2$  быстрее остальных субстратов. Влияние простейших структурных изменений на механизм реакции замещения суммировано в табл. 17.7 (где R – простая алкильная группа, например метил или этил).

### • $S_N1$ или $S_N2$ ?

**Таблица 17.7. Простые структуры и их склонность реагировать по механизмам  $S_N1$  и  $S_N2$**

Структура				
Тип субстрата	Метил	Первичный	Вторичный	Третичный
Реакция $S_N1$ ?	Не реагирует	Не реагирует	Реагирует	Очень хорошо реагирует
Реакция $S_N2$ ?	Хорошо реагирует	Хорошо реагирует	Реагирует	Не реагирует

Из всех приведенных типов субстратов только вторичные алкильные производные реагируют неоднозначно. Они могут реагировать по любому из двух механизмов, хотя в обоих случаях не очень хорошо. Поэтому, рассматривая новую для вас реакцию нуклеофильного замещения, сначала ответьте на вопрос, в какую группу входит атакуемый атом углерода в электрофиле: в метильную, в первичную, вторичную или третичную алкильную. Именно поэтому эти важные структурные термины были введены уже в гл. 2.

### Стабильность и структура третичных карбокатионов

Почему же третичные катионы относительно стабильны, а метильный катион никогда не образуется в растворе? На самом деле наличие заряда делает нестабильным любой заряженный органический интермедиат. Поэтому карбокатион образуется только в том случае, когда имеются какие-то дополнительные факторы, ведущие к его стабилизации. *трет*-Бутильный катион, о котором шла речь ранее в этой главе, имеет плоскую геометрию. Вообще, планарность представляет собой универсальную характеристику карбокатионов. Основная причина нестабильности карбокатионов – дефицит электронной плотности, характеризующий эти частицы; все они имеют свободную орбиталь. Энергия этой орбитали не оказывает влияния на общую стабильность катиона – последняя зависит только от энергий орбиталей, занятых электронами. Для любого катиона наиболее стабильная структура будет иметь такое распределение электронов, при котором они занимают более низколежащие орбитали, оставляя свободной орбиталь с самой высокой энергией. Таким образом, из двух возможных структур *трет*-бутильного катиона планарная характеризуется более низкими по энергии занятыми орбиталями ( $sp^2$ ) и высокоэнергетической свободной  $p$ -орбиталью. А в тетраэдрической структуре занятые орбитали ( $sp^3$ ) имеют более высокие энергии, чем  $sp^2$ -орбитали в плоском катионе, но оставшаяся свободной  $sp^3$ -орбиталь лежит ниже по энергии, чем вакантная  $p$ -орбиталь плоского катиона.



плоская структура *трет*-бутильного катиона

тетраэдрическая структура *трет*-бутильного катиона



меньшее отталкивание между связывающими парами электронов



большее отталкивание между связывающими парами электронов

Из этой схемы очевидна и другая причина того, почему плоская структура карбокатиона более стабильна, чем его тетраэдрическая форма. Основные требования к занятым орбиталям следующие:

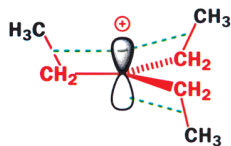
- наименьшая энергия (при этом они вносят максимальный вклад в стабильность частицы),
- максимально возможное удаление их друг от друга (чтобы отталкивание между ними было минимальным).

Оба этих требования удовлетворяются в случае планарной структуры карбокатиона.

### Стабилизация третичных карбокатионов связями C–H и C–C

Дополнительная стабилизация плоской структуры карбокатиона обеспечивается в результате слабой подачи электронной плотности  $\sigma$ -связей на свободную  $p$ -орбиталь катиона. В случае *трет*-бутильного катиона одновременно происходит подача электронов от трех таких связей. Неважно, как мы нарисуем связи C–H – направленными к нам или от нас: в любой момент времени одна связь C–H каждой метильной группы обязательно будет расположена параллельно свободной  $p$ -орбитали. На верхней схеме показано перекрывание между электронами  $\sigma$ -связи C–H и свободной  $p$ -орбиталью; а на нижней пунктирными линиями показаны три таких взаимодействия.

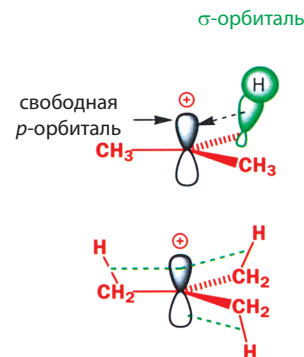
По своей способности подавать электроны на свободную орбиталь связь C–H ничем принципиально не отличается от других связей. В этом смысле связь C–C ведет себя практически так же, а некоторые другие связи (например, C–Si) являются даже более эффективными донорами. Для такой стабилизации необходимо наличие какой-либо связи.



стабилизация в результате подачи электронов  $\sigma$ -связи на свободную  $p$ -орбиталь плоского карбокатиона



стабилизация отсутствует: нет электронов, которые можно было бы передать на свободную  $p$ -орбиталь  
(обратите внимание: связи C–H расположены под углом  $90^\circ$  к незанятой  $p$ -орбитали, поэтому не могут взаимодействовать с ней)



стабилизация в результате подачи электронов  $\sigma$ -связи на свободную  $p$ -орбиталь плоского карбокатиона

Если третичный катион не может принять плоскую конформацию, он не образуется. Классический случай – каркасный галогенид, приведенный далее, который не реагирует с нуклеофилами ни по механизму  $S_N1$ , ни по механизму  $S_N2$ . Он не может реагировать по механизму  $S_N1$ , поскольку образующийся катион не может быть плоским, и не реагирует по механизму  $S_N2$ , поскольку нуклеофил не может атаковать атом углерода, несущий потенциальную уходящую группу, с тыльной стороны (см. ниже).

Во многих учебниках говорится о том, что алкильные группы являются донорами электронов, благодаря чему и стабилизируют катион. Такое утверждение в принципе правильно, но надо понимать способ, которым они в действительности передают электронодефицитному центру свою электронную плотность, а именно: в результате слабого сопряжения электронов  $\sigma$ -связи со свободной  $p$ -орбиталью.

Сопряжение в аллильной системе мы обсуждали в гл. 7.

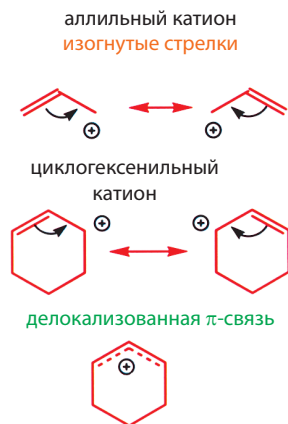
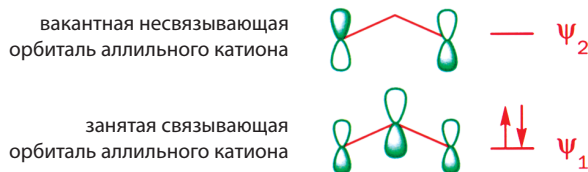


В большинстве случаев третичные алкилгалогениды быстро реагируют с нуклеофилами по механизму  $S_N1$ . Природа нуклеофила при этом не имеет никакого значения: она не оказывает влияния на скорость реакции, так как карбокатион достаточно реакционноспособен, чтобы реагировать даже с весьма слабыми нуклеофилами.

### Катионы аллильного и бензильного типа

Наиболее эффективная стабилизация обеспечивается реальным сопряжением свободной  $p$ -орбитали с  $\pi$ -связью или свободной парой электронов. Аллильный катион характеризуется наличием занятой двумя электронами (связывающей) орбитали, делокализованной по всем трем атомам, а также, что особенно важно, свободной орбитали, которая локализована только на концевых атомах аллильной системы. Нуклеофилы взаимодействуют именно с этой орбиталью, поэтому атака нуклеофилов направлена на один из концевых атомов углерода аллильной системы. Нормальные изогнутые стрелки на приведенной схеме свидетельствуют о том же.

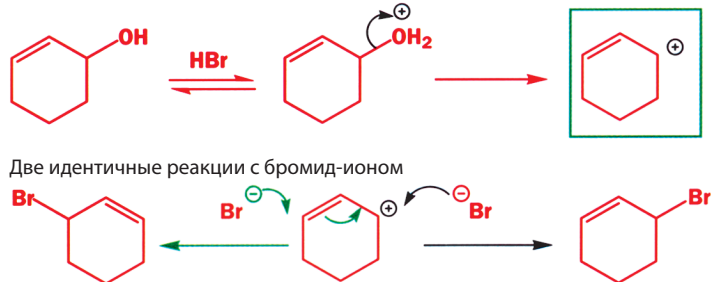
#### Молекулярные орбитали



В  $S_N1$ -реакциях симметричного аллильного катиона возможно образование только одного продукта. Хорошим примером служит образование циклогексенильного катиона, которое мы уже обсуждали в гл. 7. Две делокализованные структуры этого иона совершенно идентичны, и  $\pi$ -связь поровну распределена между тремя атомами системы аллильного катиона.

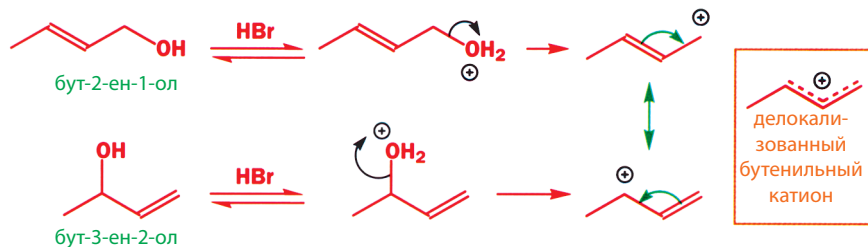
При обработке циклогексенола  $\text{HBr}$  образуется соответствующий бромид. При этом получается только одно соединение, поскольку атака по любому терминальному атому аллильной системы в этом циклогексенильном катионе приводит к одному и тому же продукту.

#### Образование циклогексенильного катиона

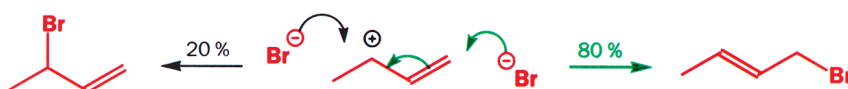


Однако в случае несимметричного аллильного катиона может образоваться смесь двух продуктов реакции. Так, независимо от того, какой именно

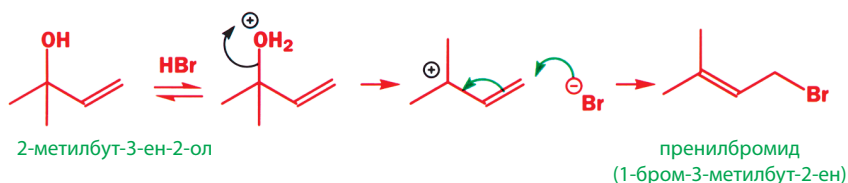
из двух изомерных бутенолов реагирует с  $\text{HBr}$ , мы получим один и тот же несимметричный катион.



Когда этот катион реагирует с  $\text{Br}^-$ , приблизительно на 80 % атака идет по одному терминальному атому аллильной системы и на 20 % – по другому атому, что приводит к образованию смеси бутенилбромидов. Обратите внимание, что для описания этих механизмов мы использовали одну и ту же локализованную структуру бутенильного катиона. При этом можно применять любую из двух структур: вторая структура с равным успехом позволяет описать наблюдаемые результаты. Однако использование делокализованной структуры не позволяет столь же просто и наглядно описать механизмы образования двух бутенилбромидов.

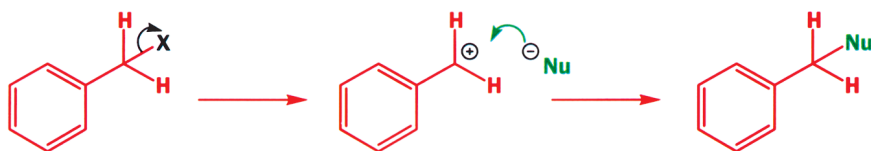


Иногда такая неоднозначность оказывается полезной. Например, можно достаточно легко получить третичный аллиловый спирт 2-метилбут-3-ен-2-ол, который реагирует по механизму  $S_N1$ , поскольку он является одновременно и третичным, и аллильным. Образующийся при этом аллильный карбокатион сильно асимметричен; он реагирует только по менее замещенному атому углерода аллильной системы с образованием «пренилбромида».



Бензильный катион почти столь же стабилен, как и аллильный катион, но его реакции протекают вполне однозначно. Хотя положительный заряд в этом случае делокализован в бензольном кольце, бензильный катион практически всегда реагирует по атому углерода боковой цепи.

Образование бензильного катиона и его реакция



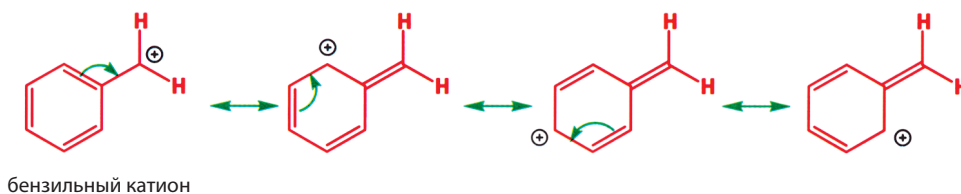
Если делокализацию положительного заряда представить с помощью изогнутых стрелок, то станет очевидным, что положительный заряд распределен по всему бензольному циклу, но сосредоточен в основном в трех положениях.

► **Регииоселективность** реакции (место атаки нуклеофила) определяется пространственными затруднениями в несимметричном катионе: атака быстрее протекает по пространственно менее загруженному концу аллильной системы.

■ Пренилбромид представляет собой важный строительный блок при синтезе природных продуктов, известных под общим названием терпены. Они подробно обсуждаются в гл. 49. Мы вернемся к изучению реакций аллильных производных в гл. 23.

■ Этот тип делокализации особенно важен в реакциях, обсуждаемых в гл. 22 (т. 2)..

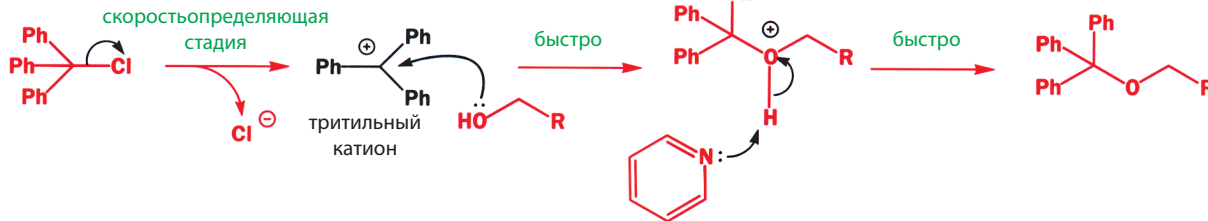
Делокализация в бензильном катионе



Если один и тот же положительный заряд помогают стабилизировать сразу три бензольных цикла, то образуется чрезвычайно стабильный катион. Этот катион называют трифенилметильным или, коротко, тритильным катионом. Для обозначения группы  $\text{Ph}_3\text{C}$  используется символ Tr (еще один «органический элемент»). Реакция тритилхлорида со спиртами приводит к получению простых эфиров по механизму  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Ниже приведен пример такой реакции.



Обратите внимание на то, что в этой реакции в качестве растворителя используется пиридин. Пиридин – слишком слабое основание ( $\text{p}K_{\text{a}} 5,5$ , см. гл. 8), чтобы удалить протон от атома кислорода первичного спирта ( $\text{p}K_{\text{a}} \sim 15$ ). Однако нет никакой необходимости использовать основание, достаточно сильное, чтобы генерировать анион  $\text{RCH}_2\text{O}^-$ , поскольку нейтральная молекула спирта в реакции  $\text{S}_{\text{N}}1$  реагирует ничуть не хуже, чем высокоосновный алколят-ион. В ходе этой реакции сначала TrCl ионизируется с образованием тритильного катиона, который далее реагирует с первичным спиртом, а на последней стадии реакции пиридин отщепляет протон от образовавшегося оксониевого иона. Пиридин не катализирует эту реакцию; его роль – удаление образующегося HCl, чтобы реакционная смесь не стала слишком кислой. Таким образом он препятствует протеканию обратной реакции. Кроме того, пиридин представляет собой просто удобный полярный органический растворитель для проведения ионных реакций.

Получение тритиловых эфиров по реакции  $\text{S}_{\text{N}}1$ 

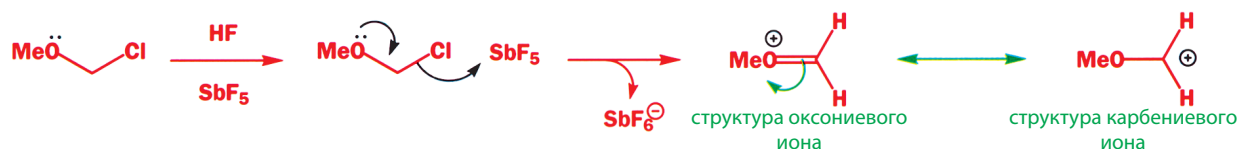
■ **Реакции сольволиза** – это реакции, в которых в качестве нуклеофила выступают молекулы растворителя.

В табл. 17.8 приведены скорости реакций сольволиза в 50%-ном водном этаноле простых алкилхлоридов и замещенных аллилхлоридов. Сравнение этих скоростей позволяет получить некоторое представление о величине стабилизации соответствующего катиона. Большинство приведенных скоростей относятся к реакциям  $\text{S}_{\text{N}}1$ , но некоторые из них (для первичных субстратов) – это скорости  $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакций. Обратите внимание на то, как велик интервал скоростей для реакций замещения в различных субстратах.

**Таблица 17.8.** Скорости сольволиза алкилхлоридов в 50 %-ном водном этаноле при 44,6 °C

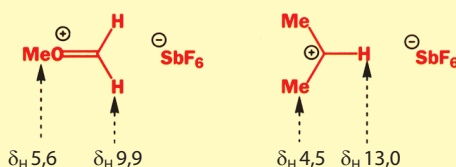
Соединение	Относительная скорость	Примечания
	0,07	Первичный хлорид; вероятно, реагирует полностью по механизму $S_N2$
	0,12	Вторичный хлорид; может реагировать по механизму $S_N1$ , но не очень хорошо
	2100	Третичный хлорид; очень хорошо реагирует по механизму $S_N1$
	1,0	Первичный, но аллильный; реакция $S_N1$ протекает очень хорошо
	91	Аллильный катион, вторичный по одному концу
	130 000	Аллильный катион, третичный по одному концу; сравните со скоростью реакции простого третичного субстрата
	7700	Первичный, но аллильный и бензильный по одному концу

Осталось обсудить еще один тип карбокатионов, а именно катионы, в которых с катионным центром связана электронодонорная группа (т. е. один и тот же атом соответствующего субстрата соединен с электронодонорной группой и с уходящей группой). Классический пример –  $\text{MeOCH}_2\text{Cl}$ . Этот субстрат в полярном растворителе отщепляет хлорид-ион, превращаясь с хорошим выходом (89 %) в условиях, использованных Ола и описанных на с. 556, в стабильный катион. Хотя это первичный алкилгалогенид, для которого возможно протекание реакции по механизму  $S_N2$ , реакции этого хлорэфира («метоксиметилхлорида», «МОМ-хлорида») протекают по механизму  $S_N1$  через метоксиметильный катион.



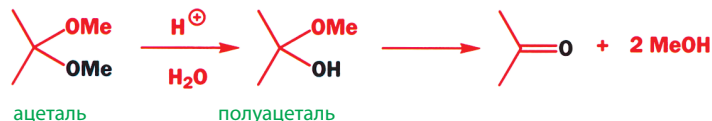
### Метоксиметильный катион

Этот катион можно нарисовать в виде либо оксониевого иона, либо первичного карбениевого иона. Структура оксониевого иона представляется более реалистичной. Первичные карбениевые ионы не могут быть получены в растворе как выделяемые интермедиаты. Кроме того, спектр ПМР этого катиона можно сравнить со спектром изопропильного катиона (это лучшее сравнение, которое можно использовать в данной ситуации). Протоны  $\text{CH}_2$ -группы метоксиметильного катиона дают резонансный сигнал при 9,9 м. д., в то время как сигнал протона классического карбениевого иона расположен при 13,0 м. д..



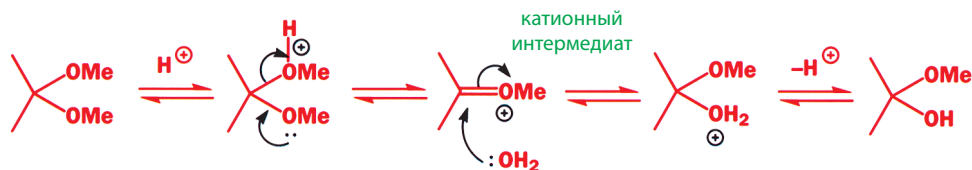
Аналогично протекает первая стадия гидролиза ацетала, когда алкокси-группа замещается водой с образованием полуацетала.

Гидролиз ацетала – первая стадия



Мы уже обсуждали механизм этой реакции в гл. 14, но тогда не рассматривали в деталях механизм первой стадии и не дали ей названия. Фактически – это скоростьопределяющая стадия в реакции  $S_N1$ : разложение протонированного ацетала с образованием оксониевого иона. Эта стадия и разложение хлорэфира, которое мы только что описали, очень похожи.

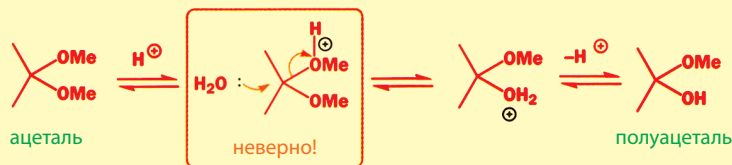
Гидролиз ацетала – первая стадия протекает по механизму  $S_N1$



#### Обычная ошибка

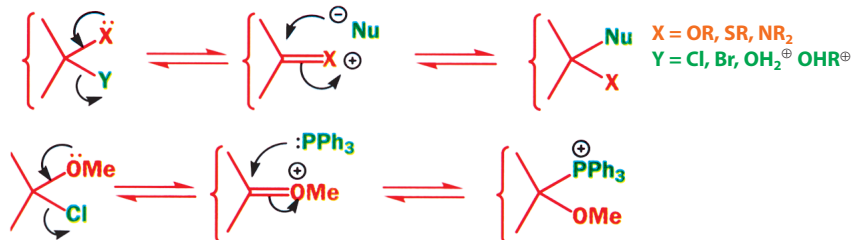
Студенты, изучающие органическую химию, часто ошибаются в определении механизма этой реакции и рисуют замещение первой молекулы метанола водой как  $S_N2$ -реакцию.

Гидролиз ацетала – *неправильный*  $S_N2$ -механизм первой стадии процесса



На основании того, что вы уже знаете из краткого обсуждения реакции  $S_N2$ , следует, что механизм  $S_N2$  маловероятен в реакции при столь сильно пространственно загруженном атоме углерода. Но главная причина того, механизм  $S_N2$  не реализуется, состоит в другом: реакции  $S_N1$  здесь очень сильно ускоряются за счет участия соседней метокси-группы. Поэтому у механизма  $S_N2$  просто не остается шансов.


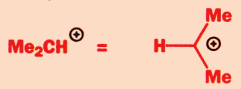

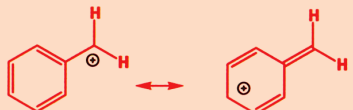
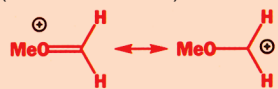

Замещение нуклеофилом одной электроотрицательной группы, соединенной с атомом углерода, с которым связана еще и другая электроотрицательная группа, по  $S_N1$ -механизму – общее явление для многих таких групп. Мы встретимся с ним в реакциях соединений, в которых с одним и тем же атомом углерода соединены два таких атома, как O, N, S, Cl, Br и другие. Для отщепления хорошей уходящей группы (например, галогена) кислотный катализ не обязателен, но для отщепления менее хороших уходящих групп (N, O, S) он обычно требуется. Ниже приведена обобщенная схема таких реакций, а также конкретный пример.





В табл. 17.9. приведен полный список тех типов субстратов, которые чаще реагируют по механизму S<sub>N</sub>1, чем по механизму S<sub>N</sub>2.

**Таблица 17.9. Стабильные карбокатионы как интермедиаты в S<sub>N</sub>1-реакциях**

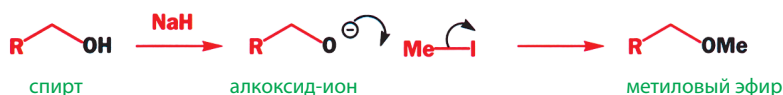
Тип катиона	Пример 1	Пример 2
Простой алкильный	Третичный (хорошо) <i>трет</i> -бутильный катион 	Вторичный (не так хорошо) изопропильный катион 
Сопряженный	Аллильный 	Бензильный 
Стабилизированный гетероатомом	Стабилизированный атомом кислорода (оксониевые ионы) 	Стабилизированный атомом азота 

## S<sub>N</sub>2-Реакции

### Малые молекулы, которые предпочитают реагировать по механизму S<sub>N</sub>2

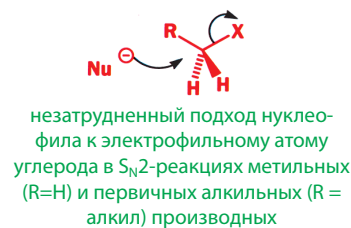
Из всех производных, содержащих простые алкильные группы, только по механизму S<sub>N</sub>2 реагируют соединения с метильными и первичными алкильными группами. Реакции по механизму S<sub>N</sub>1 для них совершенно нехарактерны. Это обусловлено не только тем, что соответствующие алкильные катионы нестабильны, но частично и тем, что в этих молекулах отсутствуют затруднения, препятствующие атаке нуклеофила на электрофильный атом углерода.

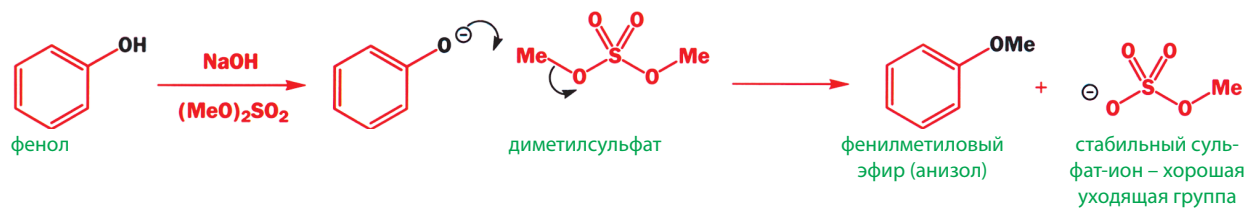
Так, для получения разнообразных простых эфиров используется реакция алкилгалогенидов с алкоксид-ионами. Если в качестве алкилгалогенида используется метильное производное, то можно быть уверенным, что оно будет реагировать по механизму S<sub>N</sub>2. Подходящим электрофилом будет, например, MeI, а для образования из спирта алкоксид-иона (см. гл. 6) требуется сильное основание, такое как NaH.



В случае фенолов достаточно сильным основанием является NaOH, а в качестве электрофила часто используется диметилсульфат (диметиловый эфир серной кислоты). Эти изменения, однако, не приводят к смене механизма реакции. Действительно, у нас есть хороший нуклеофил (высокоактивный ион RO<sup>-</sup>), метильный электрофил и хорошая уходящая группа (иодид-ион и сульфат-ион). Все эти факторы благоприятны для осуществления механизма S<sub>N</sub>2.

Заметьте, что речь идет о *простых* алкильных группах. Конечно, аллильные и бензильные производные, а также соединения, содержащие такие заместители, как RO и R<sub>2</sub>N при электрофильном атоме углерода, могут реагировать по механизму S<sub>N</sub>1, хотя эти радикалы тоже являются первичными.





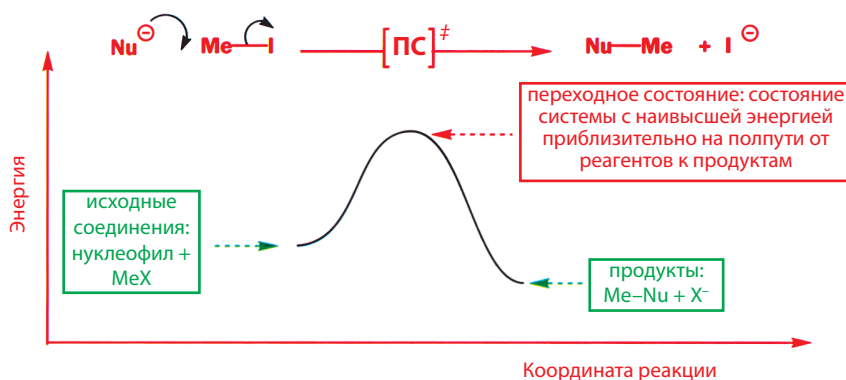
На ход  $S_N2$ -реакции оказывают влияние природа уходящей группы, природа нуклеофила, а также структура атакуемого соединения, поскольку уравнение скорости этой реакции описывается уравнением

$$\text{скорость} = k_2 [\text{нуклеофил}] [\text{RX}]$$

Согласно этому уравнению, скорость  $S_N2$ -реакции пропорциональна как концентрации нуклеофила, так и концентрации алкилгалогенида (RX). В молекуле алкилгалогенида уходящая группа связана с углеродным скелетом. Поэтому мы должны рассмотреть влияние на  $S_N2$ -реакции всех трех факторов (природы нуклеофила, углеродного скелета, уходящей группы). Так, в синтезе простых эфиров отрыв протона от молекулы спирта или фенола играет важную роль, поскольку таким образом мы генерируем из него более сильный нуклеофил. Напротив, в  $S_N1$ -реакциях, о которых было рассказано на с. 563, это неважно, поскольку в них нуклеофил не участвует в скоростьопределяющей стадии.

### Переходное состояние $S_N2$ -реакции

К тому же выводу можно прийти и иным путем на том основании, что в переходном состоянии (ПС) этой реакции одновременно присутствуют нуклеофил, метильная группа и уходящая группа (см. гл. 13). Такое переходное состояние представляет собой точку, лежащую примерно на половине пути, который должна преодолеть система в ходе медленной стадии процесса, – точку, при достижении которой объединенные реагенты достигают своей максимальной энергии (рис. 17.5).



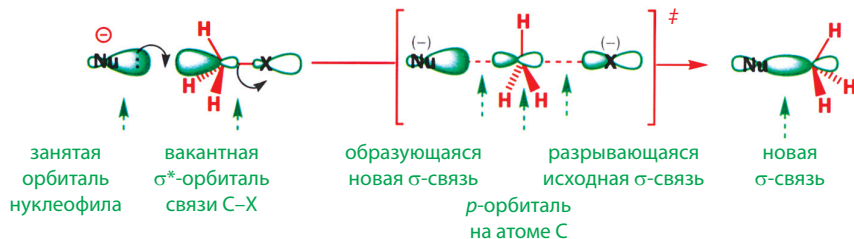
**Рис. 17.5. Энергетическая диаграмма  $S_N2$ -реакции.**

Переходное состояние – это не интермедиат. Его никогда нельзя выделить, поскольку любые изменения в его структуре ведут к состоянию с более низкой энергией. Ни одна молекула не может долго находиться в переходном состоянии  $S_N2$ -реакции: она должна «скатиться по склону» либо в сторону продуктов реакции, либо назад к реагентам. На что же похоже переходное состояние  $S_N2$ -реакции? Почему оно столь интересно для нас? В первом приближении можно сказать, что переходное состояние  $S_N2$ -реакции лежит

примерно на полпути от реагентов к продуктам реакции. В переходном состоянии связь между нуклеофилом и электрофильным атомом углерода частично образована, а связь с уходящей группой частично разорвана. Оно выглядит примерно так:



Пунктирные линии на этой схеме соответствуют частичным связям (связь C–Nu частично образована, а связь C–X частично разорвана), а заряды в скобках над символами нуклеофила и уходящей группы соответствуют наличию значительного парциального заряда (в данном случае приблизительно по половине отрицательного заряда на каждом из них, поскольку в сумме они образуют полный отрицательный заряд). Переходные состояния часто рисуют в квадратных скобках и помечают символом  $\ddagger$ . Существует и другой способ анализа переходного состояния – изучение того, как взаимодействуют орбитали реагентов. Нуклеофил, вступающий в реакцию, имеет неподеленную пару электронов, которая взаимодействует с  $\sigma^*$ -орбиталью связи C–X.



В переходном состоянии  $p$ -орбиталь атома углерода находится посередине и делит пару электронов между старой и новой связями. Две приведенные выше схемы показывают, что в переходном состоянии S<sub>N</sub>2-реакции центральный атом углерода имеет почти плоскую геометрию, а нуклеофил и уходящая группа расположены под углом примерно 180° относительно друг друга.

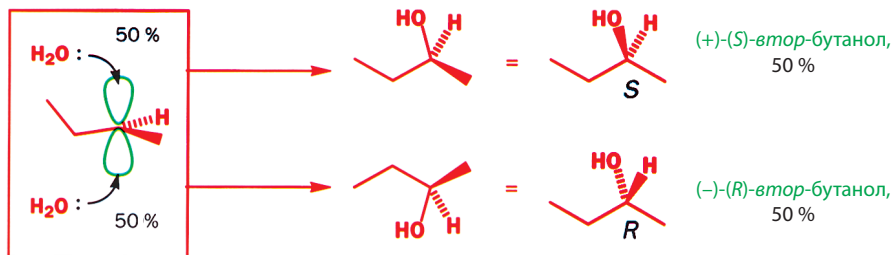
### Стереохимия и замещение

Описанная выше геометрия переходного состояния имеет очень важное следствие: нуклеофил атакует атом углерода со стороны, противоположной той, где находится уходящая группа. В ходе реакции этот атом углерода «выворачивается наизнанку», совершая движение, аналогичное движению зонтика при сильном порыве ветра. Если атакуемый атом углерода является хиральным центром (см. гл. 16), то реакция протекает с обращением конфигурации. Это легко доказывается простой последовательностью реакций. Но сначала рассмотрим стереохимию реакций, протекающих по механизму S<sub>N</sub>1.

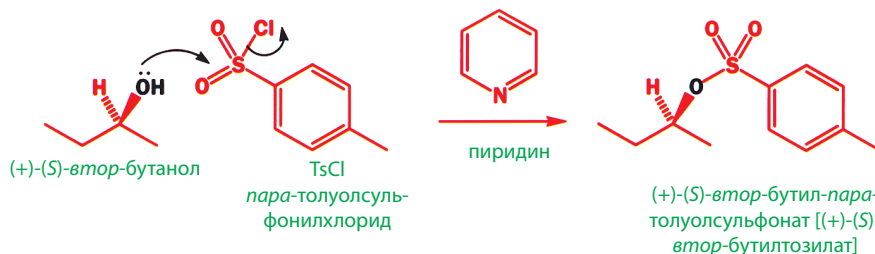


Исходя из оптически активного вторичного спирта *втор*-бутанола (или бутан-2-ола, но мы используем первое название, чтобы подчеркнуть, что

это *вторичный* спирт), обычными методами можно получить вторичный карбокатион, который имеет характерные значения химических сдвигов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Гашение этого катиона водой приводит к регенерации спирта, но получающийся спирт не обладает оптической активностью. Вода с равной вероятностью может атаковать плоский катион с обеих сторон (см. гл. 16). Поэтому образующийся продукт реакции представляет собой смесь (*S*)-бутанола и (*R*)-бутанола в соотношении 1 : 1. Это *рацемическая* смесь.

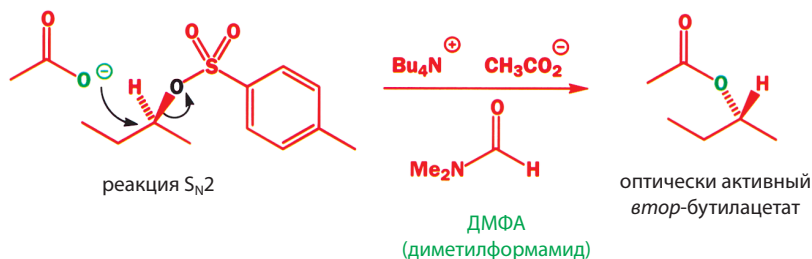


Если, однако, мы сначала получим *para*-толуолсульфонат («тозилат») исходного спирта действием этого спирта на *para*-толуолсульфохлорид ( $\text{TsCl}$ ), растворенный в пиридине, то образование сульфоната за счет нуклеофильной атаки группы  $\text{OH}$  на атом серы в  $\text{TsCl}$  будет протекать с сохранением конфигурации, поскольку в этой реакции хиральный атом углерода не затрагивается – при нем не образуется и не разрывается ни одна из связей. Это тоже реакция замещения, но замещения не при атоме углерода, а при атоме серы.



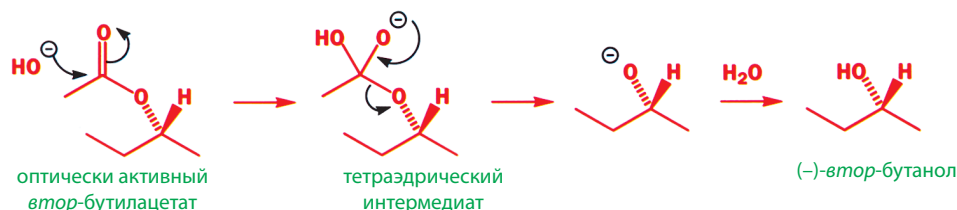
■  $\text{TsCl}$  и его применение в синтезе обсуждаются в данной главе на с. 588, а также в гл. 22 (т. 2).

Теперь мы можем провести  $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакцию между полученным сульфонатом и карбоксилат-анионом. Чтобы реакция протекала с минимальным образованием побочных продуктов, часто используют тетрабутиламмониевую соль карбоксилат-иона в полярных растворителях, например в ДМФА. Это ключевая стадия, и мы не хотим, чтобы у вас оставались какие-либо сомнения в получаемом результате.



Получающийся продукт оптически активен и мы можем измерить его вращение. Однако полученное значение ничего нам не скажет. Не зная

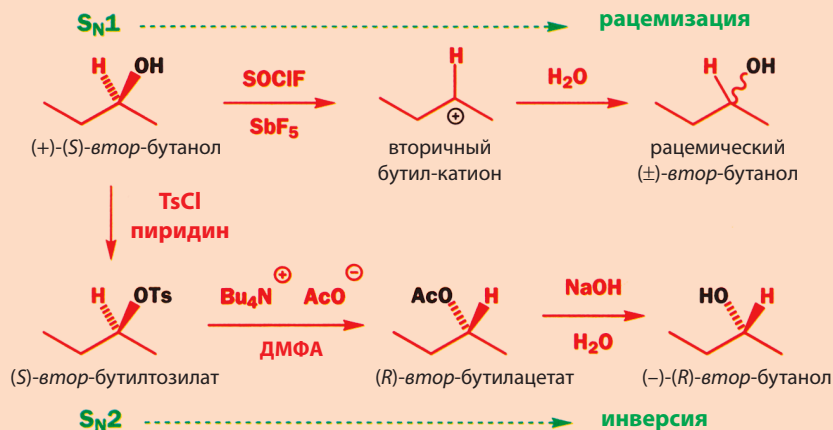
значения оптического вращения чистого *втор*-бутилацетата, невозможно определить, будет ли полученное вещество оптически чистым, а также произойдет ли в действительности обращение конфигурации. Но это можно легко проверить. Для этого необходимо провести гидролиз сложного эфира, получив таким образом исходную молекулу спирта. Мы знаем значение оптического вращения спирта, бывшего исходным соединением в последовательности указанных превращений, и механизм гидролиза сложного эфира (гл. 12), который протекает как нуклеофильная атака по карбонильной группе, т.е. с сохранением конфигурации хирального центра, поскольку последний не принимает участия в реакции.



Теперь мы точно знаем, что же произошло на самом деле. Полученный в реакции образец *втор*-бутанола имеет ту же самую величину оптического вращения, что и исходный образец, но вращает плоскополяризованный свет в *противоположном направлении*. Это – (-)-(*R*)-*втор*-бутанол, оптически чистый спирт с полным обращением конфигурации хирального центра. Следовательно, указанная последовательность стадий включает стадию, на которой протекает инверсия конфигурации. Обращение конфигурации при образовании тозилата из спирта и при гидролизе ацетата не может произойти, так как на этих стадиях не происходит разрыва или образования связей при хиральном центре. Таким образом, инверсия наблюдается в ходе S<sub>N</sub>2-реакции.

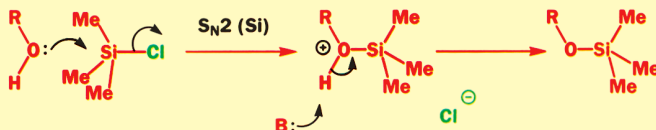
### • Суммируем полученные данные:

- S<sub>N</sub>2-Реакция протекает с обращением конфигурации при атакуемом атоме углерода, а S<sub>N</sub>1-реакция – с рацемизацией при этом атоме.



### Реакции замещения у атомов других элементов

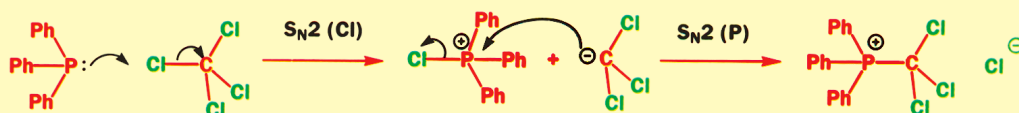
$S_N2$ -Реакции могут протекать не только у атомов углерода. В органической химии чаще всего такие реакции наблюдаются у атомов кремния, фосфора, серы и галогенов. Примером  $S_N2$ -реакции у атома серы может служить упомянутое выше образование алкилтозилата в результате атаки спирта на  $TsCl$ . Далее в этой главе будет показано, что спирты очень легко атакуют также атом фосфора; для получения алкилбромидов мы будем использовать реакцию между  $ROH$  и  $PBr_3$ . Спирты также быстро реагируют с соединениями, содержащими связь  $Si-Cl$ , например с  $Me_3SiCl$ , с образованием силиловых эфиров спиртов в результате  $S_N2$ -реакции у атома кремния. Вы уже встречали несколько примеров образования силиловых эфиров спиртов (см., например, с. 337), хотя до сих пор мы не обсуждали механизм этих реакций. Ниже приведен механизм реакции спиртов с хлорсиланами (В: обозначает основание, в качестве которого может быть использован, например, триэтиламин).



Как пример необычной  $S_N2$ -реакции у атома хлора мы выбрали процесс, к которому мы еще вернемся в этой книге. Трифенилфосфин реагирует с  $CCl_4$  с образованием фосфониевой соли. Глядя на реагенты и продукты реакции, можно подумать, что это  $S_N2$ -реакция у атома углерода.



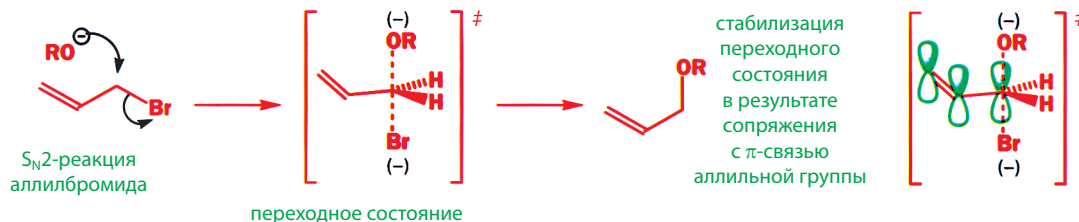
На самом деле ни один нуклеофил, тем более такой объемистый, как  $Ph_3P$ , не может прямо атаковать атом углерода в молекуле  $CCl_4$ , поэтому данный процесс протекает как две последовательные  $S_N2$ -реакции: первая – у атома хлора, вторая – у атома фосфора.



### Влияние строения субстрата на механизм $S_N2$

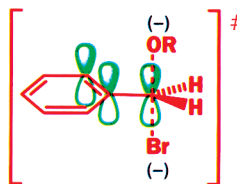
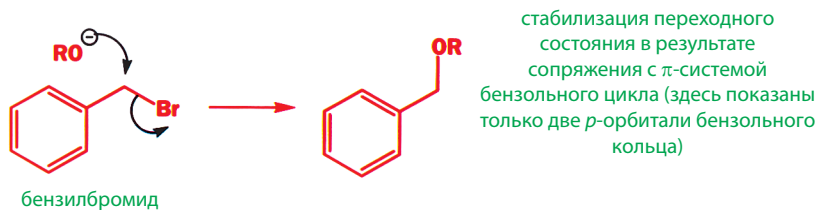
Выше было показано, что метильные и первичные алкильные производные хорошо реагируют по механизму  $S_N2$ . Вторичные алкильные производные тоже *могут* реагировать таким образом. Однако существуют и другие важные структурные факторы, которые могут облегчить протекание  $S_N2$ -реакции. При этом в случае субстратов аллильного и бензильного типа ускоряются также реакции, протекающие по механизму  $S_N1$ .

Ниже приведена типичная  $S_N2$ -реакция аллилбромидов, а также ее переходное состояние. Мы нарисовали переходное состояние не для того, чтобы в дальнейшем вы пытались изобразить переходные состояния для всех остальных встречающихся вам  $S_N2$ -реакций, а для того, чтобы объяснить, какую роль играет здесь аллильная система. Аллильные производные быстро реагируют по механизму  $S_N2$ , потому что двойная связь может стабилизировать переходное состояние реакции за счет эффектов сопряжения.



Ускорение  $S_N2$ -реакций в случае бензильных производных обусловлено тем же эффектом: в переходном состоянии  $\pi$ -система бензольного кольца вступает в сопряжение с  $p$ -орбиталью центрального атома углерода.

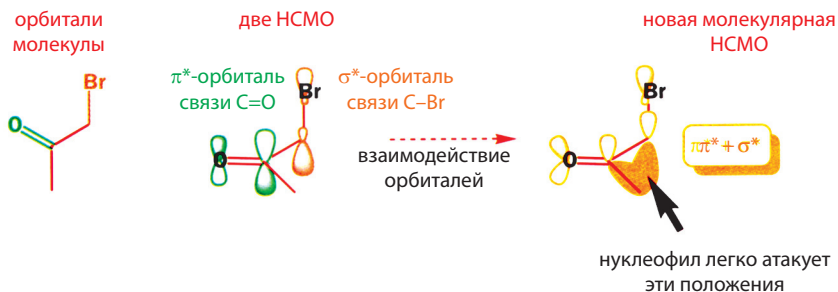
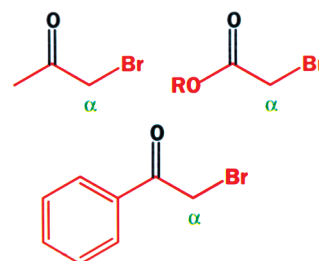




На участвующей в сопряжении  $p$ -орбитали находятся два электрона, которые в некоторой пропорции распределяются между нуклеофилом и уходящей группой. Самое эффективное сопряжение возникает при взаимодействии с электронодефицитной  $\pi$ -связью. Наиболее важный пример – карбонильная группа; углеродсодержащие электрофилы, приведенные на полях, чрезвычайно быстро вступают в S<sub>N</sub>2-реакции.

В  $\alpha$ -бромкарбонильных соединениях имеются два электрофильных центра (два соседних атома углерода). На каждом из них локализована своя разрыхляющая орбиталь низкой энергии – это  $\pi^*$ -орбиталь группы C=O и  $\sigma^*$ -орбиталь связи C–Br. Собственно это и делает их электрофильными. Две эти орбитали могут взаимодействовать друг с другом с образованием новой молекулярной орбитали ( $\pi^* + \sigma^*$ ). Она и станет НСМО, поскольку будет иметь более низкую энергию, чем каждая из образующих ее орбиталей. Нуклеофил легко атакует те атомы, которые имеют наибольший вклад в эту новую орбиталь; на схеме эти атомы выделены оранжевым цветом.

Реакционноспособные  $\alpha$ -бромкарбонильные соединения

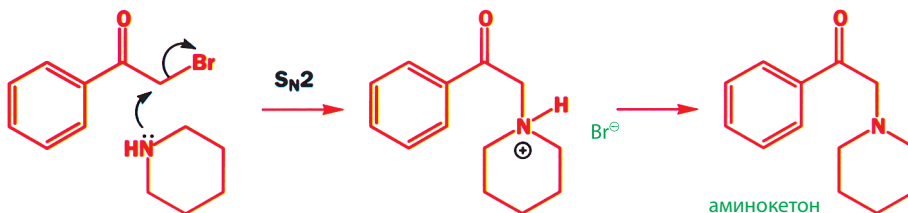


Область, выделенная на схеме оранжевым цветом, расположена с одной стороны карбонильной группы и обычно с тыльной стороны по отношению к связи C–Br. При этом присутствие одной электрофильной группы увеличивает электрофильность второй: группа C=O делает более активной связь C–Br, а Br повышает реакционную способность группы C=O. Иначе говоря, карбонильная группа стабилизирует переходное состояние S<sub>N</sub>2-реакции в результате перекрывания занятой  $p$ -орбитали атакуемого атома углерода с  $\pi^*$ -орбиталью группы C=O. Нуклеофил также может атаковать и карбонильную группу, но этот процесс в случае большинства нуклеофилов обратим, в то время как замещение бромид-иона оказывается необратимой реакцией.

Переходное состояние для атаки нуклеофила на  $\alpha$ -бромкетон

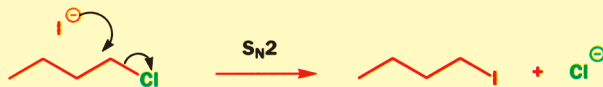


Известно много примеров реакций этого типа. Например, реакции с аминами, ведущие к образованию аминокетонов, широко используются в синтезе лекарственных препаратов.



### Зависимость скорости реакции от структуры субстрата

Чтобы лучше понять, как структура субстрата влияет на скорость реакции, в табл. 17.10 приведены относительные скорости реакций ряда алкилхлоридов (относительно скорости *n*-BuCl как «типичного первичного субстрата») с KI в ацетоне при 50 °C. Они подтверждают общую модель, которую мы только что обсуждали. При этом мы советуем вам не придавать слишком большое значение самим цифрам, но проанализировать наблюдаемые закономерности. Отметим, что скорости реакций различных субстратов изменяются в очень широком интервале: от 0,02 до 100 000, т. е. различия в скоростях реакций составляют примерно 8 порядков!



**Таблица 17.10. Относительные скорости  $S_N2$ -реакций алкилхлоридов с иодид-ионом**

Алкилхлорид	Относительная скорость	Примечания
<b>Me—Cl</b>	200	Наименее затрудненный алкилхлорид
	0,02	Вторичный алкилхлорид; реакция идет медленно вследствие стерических затруднений
	79	Аллилхлорид; реакция ускоряется за счет $\pi$ -сопряжения в переходном состоянии
	200	Бензилхлорид несколько более реакционноспособен, чем аллильное производное: бензольное кольцо более эффективно вступает в $\pi$ -сопряжение, чем изолированная двойная связь
	920	Сопряжение со свободной парой электронов атома кислорода ускоряет реакцию
	100 000	Сопряжение с карбонильной группой намного более эффективно, чем с двойной связью C=C или с бензольным кольцом. Эти $\alpha$ -карбонилгалогениды являются наиболее реакционноспособными из всех алкилирующих реагентов

### Обобщение данных о влиянии структуры субстрата на протекание реакций нуклеофильного замещения

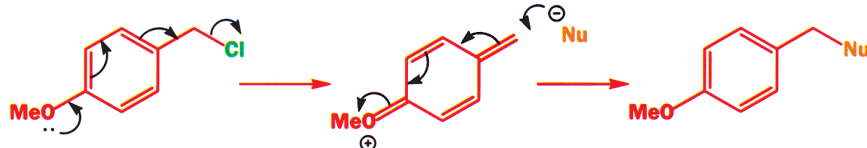
Теперь обобщим обсуждавшееся на нескольких последних страницах влияние изменения структуры субстрата на возможность протекания реакций замещения по обоим механизмам. Простейший способ сделать это – собрать вместе все типы структур и сравнить скорости, с которыми они вступают в реакции замещения, на качественном уровне (табл. 17.11).

**Таблица 17.11. Влияние изменений структуры субстрата на протекание реакций S<sub>N</sub>1 и S<sub>N</sub>2**

Тип электрофильного атома углерода	Реакции S <sub>N</sub> 1	Реакции S <sub>N</sub> 2
Метильный (CH <sub>3</sub> -X)	Реагирует очень плохо	Реагирует очень хорошо
Первичный алкильный (RCH <sub>2</sub> -X)	««	Хорошо реагирует
Вторичный алкильный (R <sub>2</sub> CH-X)	Реагирует	Реагирует
Третичный алкильный (R <sub>3</sub> C-X)	Реагирует очень хорошо	Реагирует очень плохо
Аллильный (CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -X)	Реагирует	Хорошо реагирует
Бензильный (ArCH <sub>2</sub> -X)	««	««
α-Карбонильное производное (RCO-CH <sub>2</sub> -X)	Реагирует очень плохо	Превосходно реагирует
α-Алкиспирипроизводное (RO-CH <sub>2</sub> -X)	Превосходно реагирует	Хорошо реагирует
α-Аминопроизводное (R <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -X)	««	««

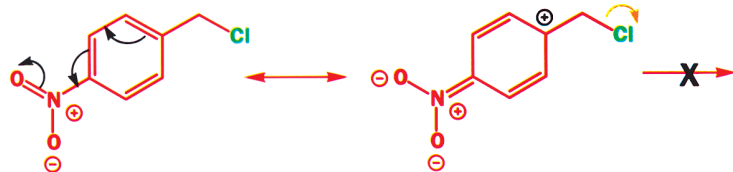
Вы не должны рассматривать эту таблицу как нечто фиксированное и неизменное. Последние пять типов субстратов также могут быть первичными, вторичными и третичными. Если это первичные субстраты (как это показано в табл. 17.11), то они будут предпочтительно реагировать по механизму S<sub>N</sub>2, но если это третичные субстраты, то они будут реагировать по механизму S<sub>N</sub>1, за исключением третичных α-карбонильных субстратов (RCO-CR<sub>2</sub>-X), которые по-прежнему реагируют по механизму S<sub>N</sub>2, хотя и заметно медленнее. Вторичные же субстраты могут реагировать по любому механизму. Аналогично бензильные производные, содержащие электронодонорную группу в положениях 2 и 4, предпочтительно реагируют по механизму S<sub>N</sub>1.

4-Метоксibenзилхлорид предпочитает реагировать по механизму S<sub>N</sub>1



Напротив, 4-нитробензилхлорид, вероятно, реагирует по механизму S<sub>N</sub>2, так как сильная электроноакцепторная нитрогруппа будет дестабилизировать карбокатионный интермедиат, образующийся в ходе реакции по механизму S<sub>N</sub>1.

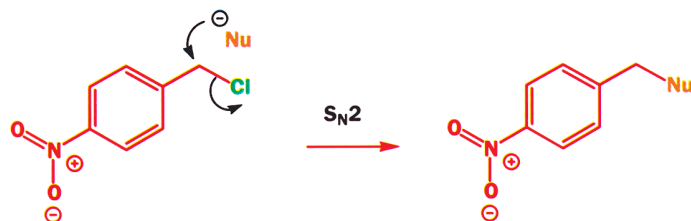
4-Нитробензилхлорид не склонен реагировать по механизму S<sub>N</sub>1



**механизм S<sub>N</sub>1 не реализуется**

электроноакцепторная нитрогруппа дестабилизирует карбокатионный интермедиат

Это соединение предпочитает реагировать по механизму S<sub>N</sub>2



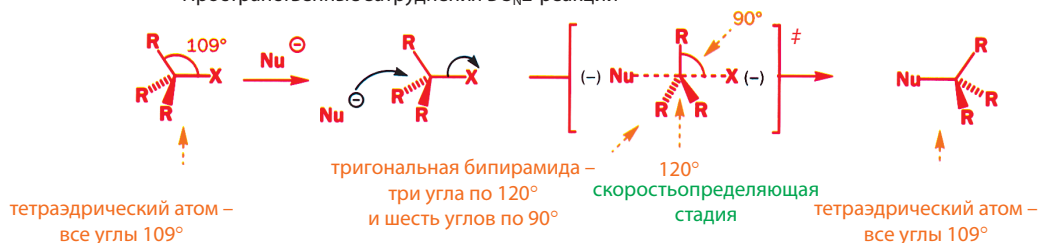
переходное состояние S<sub>N</sub>2 стабилизируется электроноакцепторной нитрогруппой

► Скорости реакций этих двух соединений также являются очень информативными. Эти соединения способны реагировать по механизму S<sub>N</sub>1, если в качестве растворителя использовать метанол (см. с. 562). Если скорость реакции замещения для незамещенного бензилхлорида при 25 °C принять за 1,0, то 4-метоксипроизводное реагирует с метанолом приблизительно в 2500 раз быстрее, а 4-нитропроизводное – примерно в 3000 раз медленнее.

### Пространственные затруднения в реакциях нуклеофильного замещения

Мы уже знаем, что  $S_N2$ -реакции протекают с обращением конфигурации. Здесь и возникает стерический эффект, в чистом виде представляющий пространственные затруднения. При достижении переходного состояния в  $S_N2$ -реакции с атакуемым атомом углерода связывается еще один лиганд, и этот атом становится пятикоординированным. При этом угол между заместителями уменьшается от тетраэдрического до примерно  $90^\circ$ .

Пространственные затруднения в  $S_N2$ -реакции



Во многих учебниках вы прочтете, что третичные алкильные производные не реагируют по механизму  $S_N2$  вследствие слишком больших пространственных затруднений. Это вполне резонное предположение, особенно с учетом того, что вторичные субстраты уже реагируют довольно медленно. Но дело также и в том, что третичные субстраты так быстро реагируют по механизму  $S_N1$ , что механизм  $S_N2$  просто не может конкурировать, даже если бы субстрат вступал в  $S_N2$ -реакцию с той же скоростью, что и соответствующее метильное производное. Чтобы компенсировать эту разницу в скоростях, концентрация нуклеофила должна быть порядка 100 моль/л, что совершенно невозможно! Даже концентрация  $H_2O$  в чистой воде составляет только 55 моль/л (см. гл. 8). Поэтому мы наблюдаем только более быструю из двух возможных  $S_N1$ -реакцию.

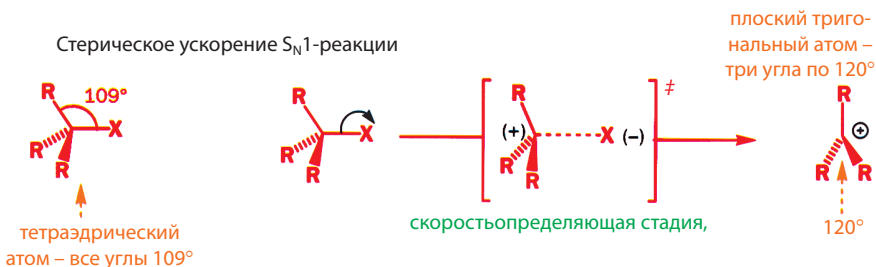
• Если какой-либо механизм включает две стадии, то скорость суммарной реакции определяется скоростью более медленной из двух этих стадий

• Если в данных реакционных условиях возможно протекание реакции по двум механизмам, то наблюдаться будет только тот из них, по которому реакция протекает быстрее.

В исходном субстрате четыре заместителя при центральном атоме углерода расположены под углами примерно  $109^\circ$  друг к другу. В переходном состоянии (заключенном в квадратные скобки и отмеченном как обычно знаком  $\neq$ ) имеются три угла между заместителями R, равные  $\sim 120^\circ$ , и шесть углов, равные  $\sim 90^\circ$ , что значительно увеличивает отталкивание между заместителями. Причем чем больше заместитель R, тем больше это отталкивание. Легко увидеть влияние пространственных затруднений, если сравнить реакции трех приведенных ниже типов субстратов:

- метил ( $CH_3-X$ ): очень быстрые  $S_N2$ -реакции,
- первичный алкил ( $RCH_2-X$ ): быстрые  $S_N2$ -реакции,
- вторичный алкил ( $R_2CH-X$ ): медленные  $S_N2$ -реакции.

Для  $S_N1$ -реакций справедливо противоположное: медленной стадией является просто отщепление уходящей группы. Исходный субстрат по-прежнему остается тетраэдрическим (четыре угла примерно по  $109^\circ$ ), а промежуточно образующийся карбокатион имеет три угла по  $120^\circ$ . Следовательно, отталкивание между заместителями в интермедиате будет меньше. Переходное состояние этой стадии является промежуточным между структурами реагента и катиона, причем ближе по своим свойствам к последнему, а не к исходному субстрату.



Уже в переходном состоянии валентные углы заметно увеличиваются, а все взаимодействия с отщепляющейся уходящей группой уменьшаются. Вместо пространственных затруднений существует пространственное ускорение  $S_N1$ -реакций. Именно это, наряду со стабильностью трет-алкильного катиона, объясняет, почему третичные субстраты реагируют по механизму  $S_N1$ .

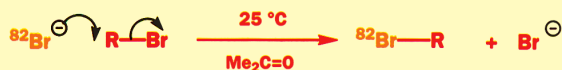
### Скорости реакций S<sub>N</sub>1 и S<sub>N</sub>2

Ниже дана простая иллюстрация этих эффектов. Зеленая кривая на рис. 17.6. показывает скорости ( $k_1$ ) S<sub>N</sub>1-реакций превращения алкилбромидов в алкилформиаты в муравьиной кислоте при 100 °С. Муравьиная кислота очень полярна, и хотя она проявляет лишь очень слабые нуклеофильные свойства, это один из удобных растворителей для проведения S<sub>N</sub>1-реакций.

скоростьопределяющая стадия



Красная кривая на рис. 17.6 показывает скорости замещения Br<sup>−</sup> радиоактивным <sup>82</sup>Br<sup>−</sup> в ацетоне при 25 °С по механизму S<sub>N</sub>2; скорости ( $k_2$ ) умножены на 10<sup>5</sup>, чтобы обе кривые можно было поместить рядом на одном рисунке. Истинные значения констант скорости в данном случае не столь важны. В табл. 17.12 приведены относительные скорости реакций (по сравнению с вторичным галогенидом *i*-PrBr, скорость для которого в каждом случае принята за 1,0).

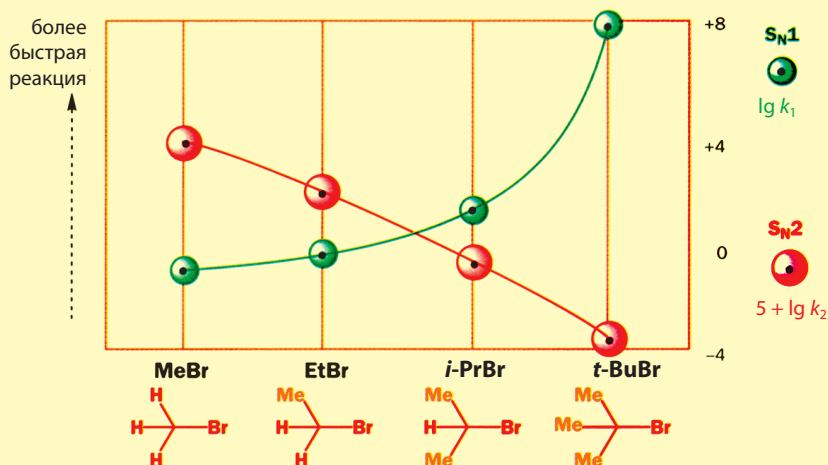


Обе кривые построены в логарифмической шкале – на оси у отложены величины lg  $k$ . Ось x в данном случае не имеет физического смысла; на ней лишь отложены четыре точки, соответствующие четырем основным структурам: MeBr, MeCH<sub>2</sub>Br, Me<sub>2</sub>CHBr и Me<sub>3</sub>CBr. Используемые при построении кривых значения констант скорости приведены в табл. 17.12.

**Таблица 17.12. Скорости S<sub>N</sub>1- и S<sub>N</sub>2-реакций простых алкилбромидов**

Алкилбромид	CH <sub>3</sub> Br	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHBr	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CBr
Тип	Метильный	Первичный	Вторичный	Третичный
$k_1$ , с <sup>−1</sup>	0,6	1,0	26	10 <sup>8</sup>
10 <sup>5</sup> $k_2$ , л/(моль·с <sup>−1</sup> )	13 000	170	6	0,0003
Относительное значение $k_1$	2·10 <sup>−2</sup>	4·10 <sup>−2</sup>	1	4·10 <sup>6</sup>
Относительное значение $k_2$	6·10 <sup>3</sup>	30	1	5·10 <sup>−5</sup>

Реакции были выбраны таким образом, чтобы в одном случае была бы максимальной доля S<sub>N</sub>1-реакции, а в другом – S<sub>N</sub>2-реакции. Муравьиная кислота – очень полярный растворитель, но плохой нуклеофил; в этом растворителе создается максимально благоприятная возможность образования карбокатиона. Бромид-ион – хороший нуклеофил, а ацетон достаточно полярен, чтобы растворить реагенты, но недостаточно полярен, чтобы вызвать ионизацию субстрата. Конечно, нельзя помешать молекулам реагировать по «неправильному» механизму. Значения для «S<sub>N</sub>1-реакции» CH<sub>3</sub>Br и CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Br в действительности являются скоростями медленного замещения бромид-иона слабым нуклеофилом HCO<sub>2</sub>H по механизму S<sub>N</sub>2, в то время как «S<sub>N</sub>2»-скорость *t*-BuBr, вероятно, представляет собой скорость медленной ионизации *t*-BuBr в ацетоне.



**Рис. 17.6. Скорости S<sub>N</sub>1- и S<sub>N</sub>2-реакций простых алкилбромидов.**

Истинное значение констант скорости не столь важно, как наблюдаемые закономерности. График на рис. 17.6 построен так, чтобы скорости S<sub>N</sub>2- и S<sub>N</sub>1-реакций для изопропилбромиды были сопоставимы. Поэтому он представляет собой хорошую графическую иллюстрацию относительного ускорения S<sub>N</sub>2-реакции при переходе от вторичного алкилбромиды к MeBr и относительного ускорения S<sub>N</sub>1-реакции при переходе от того же субстрата к *t*-BuBr.

### ► Сольватация полярных соединений и переходных состояний

Здесь важны следующие три фактора:

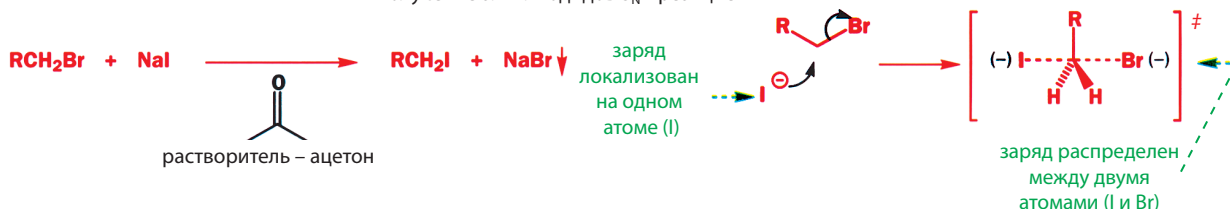
- Полярность определяется дипольным моментом. Диполь стабилизирует анион, ориентируясь по отношению к его полному или частичному отрицательному заряду своим положительным концом, а отрицательный конец диполя стабилизирует полный или частичный положительный заряд катиона.
- Стабилизация катионных центров может осуществляться за счет подачи на эти центры неподеленной пары электронов.
- Образование водородных связей стабилизирует полный или частичный заряд аниона.

### Влияние природы растворителя

В приведенном выше примере в качестве растворителя для проведения  $S_N2$ -реакций использовался ацетон, а для проведения  $S_N1$ -реакций – муравьиная кислота ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ). Это типичный выбор: для  $S_N2$ -реакций используются менее полярные растворители (полярные лишь настолько, чтобы растворять ионные реагенты), а для  $S_N1$ -реакций – полярные протонные растворители. Использование полярных растворителей для проведения  $S_N1$ -реакций довольно очевидно, поскольку в них стадия, определяющая скорость, обычно включает образование ионов, а скорость этого процесса будет увеличиваться с увеличением полярности растворителя. Следовательно, идеальными растворителями для проведения  $S_N1$ -реакций являются вода или карбоновые кислоты ( $\text{RCO}_2\text{H}$ ).

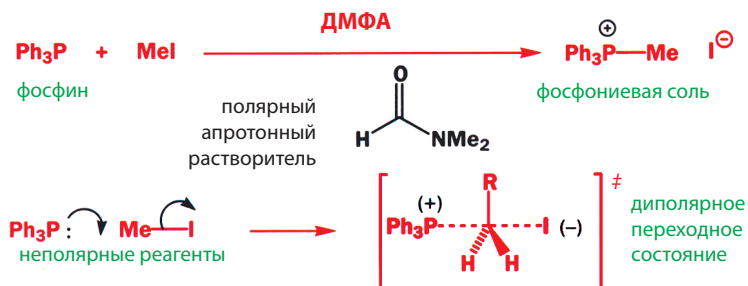
Не столь очевидно, почему для  $S_N2$ -реакций лучше использовать менее полярные растворители. Чаще всего в  $S_N2$ -реакциях в качестве нуклеофила выступает анион, поэтому переходное состояние в таких реакциях, отрицательный заряд в котором распределен между двумя атомами, менее полярно, чем изолированный анион.

Получение алкилиодидов  $S_N2$ -реакцией



Полярный растворитель эффективно сольватирует анионный нуклеофил, что приводит к замедлению  $S_N2$ -реакции. Неполярный растворитель дестабилизирует реагенты сильнее, чем переходное состояние, поэтому он ускоряет реакцию. Существует и еще одна причина, по которой для этой конкретной реакции используется именно ацетон:  $\text{NaI}$  хорошо растворим в ацетоне, в то время как  $\text{NaBr}$  растворим в нем очень плохо. Поэтому образующийся  $\text{NaBr}$  осаждается из раствора, благодаря чему равновесие в этой реакции смещается вправо.

Если в  $S_N2$ -реакцию вступают нейтральные реагенты, а образуются ионные продукты реакции, то предпочтительно использовать полярный растворитель. Им может быть, например, ДМФА – полярный апротонный растворитель, часто используемый для синтеза фосфониевых солей  $S_N2$ -реакцией.



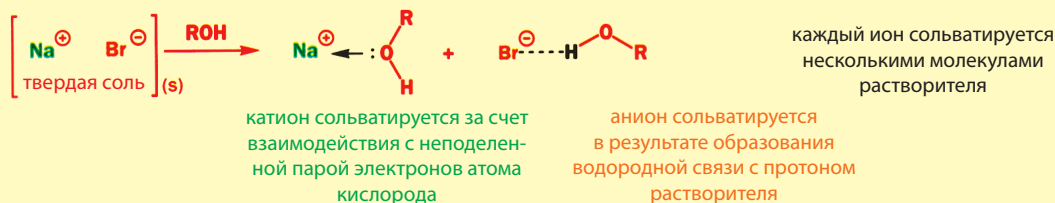
Мы уже рассмотрели влияние структуры углеродного скелета на протекание реакций  $S_N1$  и  $S_N2$ , а теперь обсудим другие возможные структурные вариации: изменения в природе нуклеофила и уходящей группы. Начнем с анализа свойств уходящей группы, поскольку она играет важную роль как в  $S_N1$ -, так и в  $S_N2$ -реакциях.



### Полярные апротонные растворители

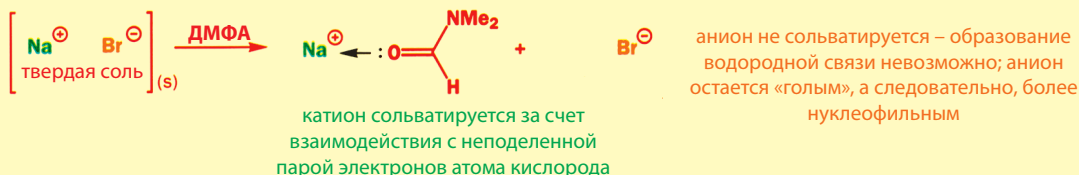
Вода, спирты и карбоновые кислоты – это полярные протонные растворители, способные образовывать водородные связи (обычно их называют просто **протонными растворителями**). Они хорошо сольватируют как катионы, так и анионы. Нуклеофильные реагенты, такие как бромид-ион, не могут существовать сами по себе, без соответствующего противоиона, например катиона натрия, и протонные растворители растворяют соли (например, NaBr) за счет образования водородных связей с анионом и донорно-акцепторных взаимодействий с катионом. Полярные протонные растворители не «ионизируют» соль, которая уже существует в твердом состоянии в виде ионов; они разделяют и сольватируют уже присутствующие ионы.

Сольватация солей протонными растворителями



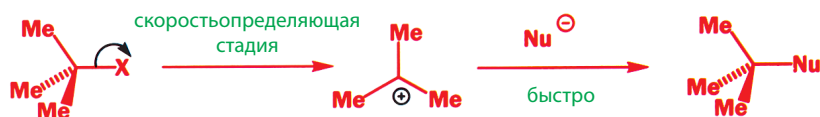
Полярные апротонные растворители имеют значительный дипольный момент; они все еще способны сольватировать катионы за счет донорно-акцепторного взаимодействия с неподеленной парой электронов атома кислорода, но они не могут образовывать водородные связи, поскольку в этих растворителях атомы водорода соединены только с атомами углерода. Примерами таких растворителей могут служить ДМФА и ДМСО (диметилсульфоксид).

Сольватация солей полярными апротонными растворителями



### Уходящая группа

Как в  $S_N1$ -, так и в  $S_N2$ -реакциях, которые мы уже рассмотрели, в качестве уходящей группы выступали ионы галогенов или молекулы воды, отщеплявшиеся от протонированных молекул спирта. Теперь необходимо выяснить, какие главные свойства делают ту или иную уходящую группу хорошей или плохой. Для этого рассмотрим  $S_N1$ -реакции.



Кроме того, можно рассмотреть и  $S_N2$ -реакции, поскольку и в этих реакциях имеются уходящие группы (на приведенных механизмах обозначены символом X). В обоих случаях на медленной стадии реакции происходит разрыв связи C–X.



Начнем рассмотрение с галогенидов и выделим два основных фактора: первый – это энергия связи C–галоген, второй – стабильность галогенид-иона. Значения энергий связей C–X, определенные экспериментальными методами, приведены в табл. 17.13. Но как можно измерить стабильность аниона? Один из способов был упомянут в гл. 8. Это использование значений  $pK_a$  соответствующих кислот HX. В гл. 8 мы выяснили, что для объяснения величин  $pK_a$  можно использовать значения энергий связей, т. е. два этих параметра взаимосвязаны.

**Таблица 17.13. Галогены как уходящие группы в реакциях  $S_N1$  и  $S_N2$** 

Галоген	Энергия связи C–X, ккал/моль	$pK_a$ (HX)
Фтор	118	+3
Хлор	81	–7
Бром	67	–9
Иод	54	–10

Из данных табл. 17.13 следует, что легче всего разорвать связь C–I, а труднее всего – связь C–F. Из значений  $pK_a$  также можно получить некоторую дополнительную информацию: HI – самая сильная кислота, т.е. она легко ионизируется на  $H^+$  и  $I^-$ . Эти результаты подтверждаются экспериментально: иодид – превосходная уходящая группа, фторид – очень плохая уходящая группа, а два других галогена занимают промежуточное положение.

### Реакции нуклеофильного замещения в спиртах

Что можно сказать об уходящих группах, соединенных с атомом углерода связью C–O? Известно много таких групп, но наиболее важными являются сульфаты ( $OSO_2R$ ), карбоксилаты ( $OC(O)R$ ) и сама группа OH. Однако сначала необходимо прояснить один важный момент. Спирты *не реагируют* с нуклеофилами, хотя можно было бы предположить обратное. Почему? Дело в том, что гидроксид-ион – частица высокоосновная и очень реакционноспособная; это плохая уходящая группа. Если нуклеофил достаточно сильный, чтобы генерировать гидроксид-ион, то он будет и достаточно сильным основанием, чтобы отщепить протон от молекулы спирта.

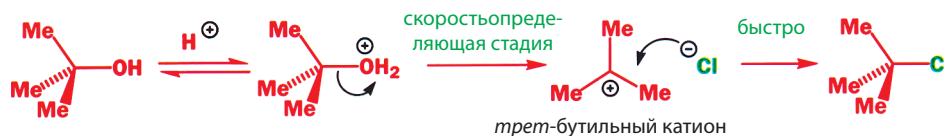
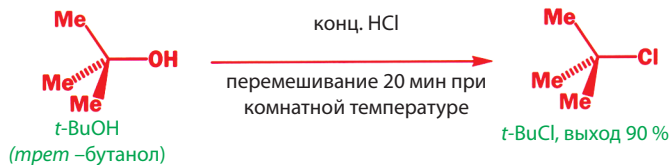
$S_N2$ -замещение гидроксид-иона – реакция, экспериментально неизвестная



если нуклеофил все же реагирует, он атакует не атом углерода, а протон



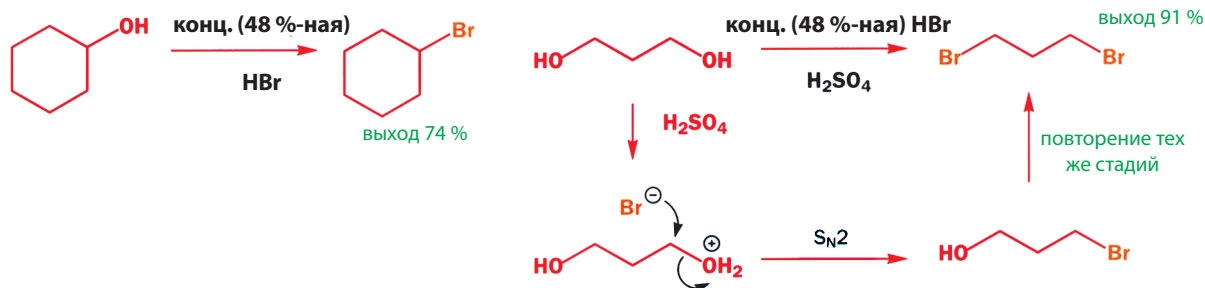
Однако спирты представляют собой очень удобные субстраты для проведения реакций нуклеофильного замещения благодаря легкости их получения. Простейшим способом активации спиртов является активация OH-группы протонированием сильной кислотой. Такой метод хорошо работает только для тех нуклеофилов, которые могут проявлять свои свойства в присутствии сильной кислоты, но таких нуклеофилов не так уж и мало. В качестве хорошего примера приведем получение  $t$ -BuCl из  $t$ -BuOH простым перемешиванием с концентрированной соляной кислотой. Очевидно, в данном случае реакция протекает по механизму  $S_N1$  с промежуточным образованием *трет*-бутильного катиона.



Тот же подход можно использовать для получения вторичных алкилбромидов действием HBr и первичных алкилбромидов при обработке спиртов смесью HBr и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Во втором случае можно совершенно твердо сказать, что реализуется механизм S<sub>N</sub>2; на приведенной схеме показаны стадии этого высокоэффективного двухстадийного процесса.

Замещение OH-группы во вторичном спирте при действии кислоты

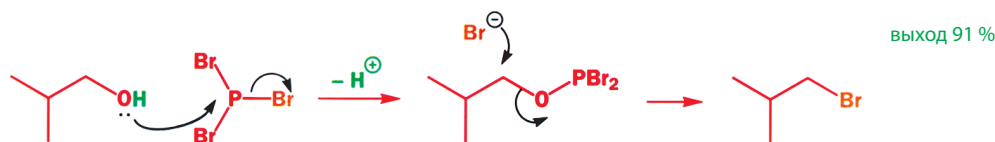
Замещение OH-группы в первичном спирте при действии кислоты



Другой способ заключается в превращении OH-группы в хорошую уходящую группу, в которой кислород связан с элементом, образующим с кислородом очень прочную связь. Для этой цели чаще всего используют производные фосфора и серы. Например, первичные алкилбромиды с высоким выходом образуются при взаимодействии спиртов с PBr<sub>3</sub>.



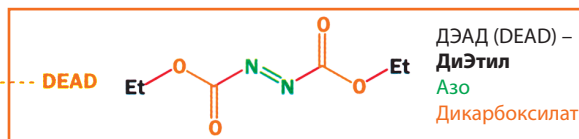
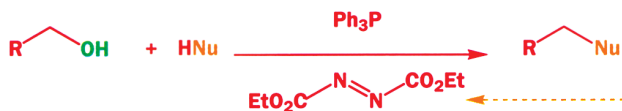
Реакция начинается с атаки OH-группы на фосфорсодержащий реагент (S<sub>N</sub>2-реакция у атома фосфора); замещение связанного с фосфором окси-аниона протекает теперь достаточно легко, поскольку отщепляющийся анион стабилизирован фосфором.



### Реакция Мицунобу – современная S<sub>N</sub>2-реакция, основанная на знании химии фосфора

До сих пор мы рассматривали методы замещения, при которых OH-группа сначала превращалась в какую-либо иную уходящую группу, например, бром. Недавно был предложен метод, позволяющий за одну операцию не только добавить спирт в реакционную смесь, но и сразу получить продукт нуклеофильного замещения. Это **реакция Мицунобу**. В этой реакции спирт становится электрофилом, в качестве нуклеофила выступает выбранная вами частица, и, кроме того, используются еще два реагента.

Реакция Мицунобу

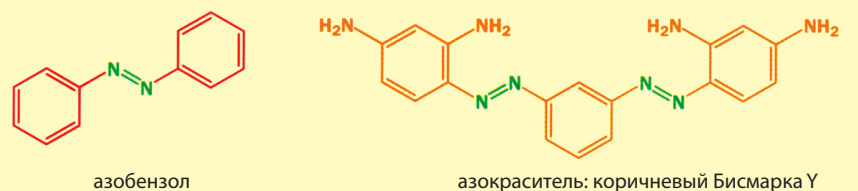


■ Ойо Мицунобу родился в 1934 г. в Японии. Он работает в университете Аояма Гакуин в Токио. Мицунобу – один из немногих современных химиков, именем которого названа органическая реакция. Обратите внимание на правильное произношение его фамилии: Мицунобу.

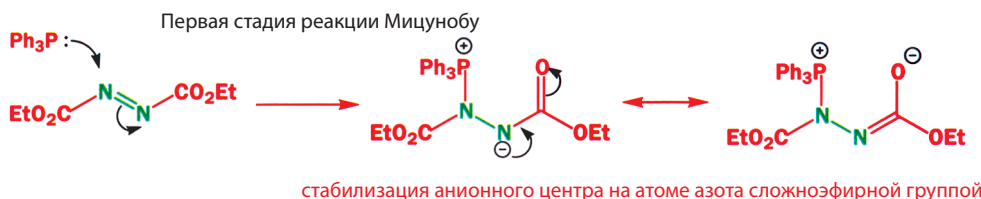
Один из этих реагентов – трифенилфосфин ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ). Это простой фосфин, очень напоминающий амин, в котором атом азота заменен атомом фосфора. Другой реагент заслуживает особого комментария. Его полное название диэтилазодикарбоксилат (сокращенно DEAD).

### Азосоединения

Корень «азо» в названии DEAD показывает наличие в молекуле двух атомов азота, соединенных между собой двойной связью. Хорошо известный пример азосоединения – азобензол. Азогруппы входят в состав многих красителей, например коричневого красителя Бисмарка (упоминавшегося в гл. 1), который используется для окраски торпед.

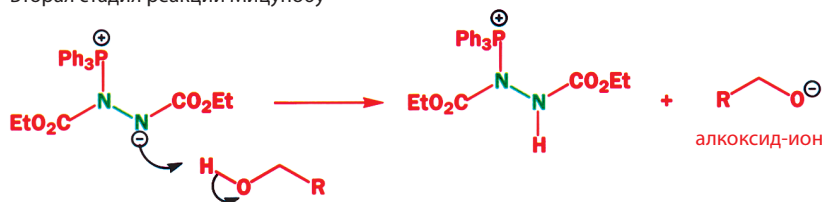


Каков механизм реакции Мицунобу? В первой ее стадии не участвуют ни спирт, ни нуклеофил. Фосфин присоединяется к слабой  $\pi$ -связи  $\text{N}=\text{N}$  с образованием аниона, стабилизированного одной из сложноэфирных групп.



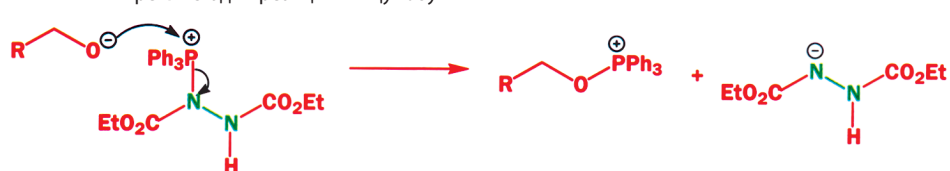
Анион, образующийся на этой стадии, достаточно основан, чтобы отщепить протон от спиртового атома кислорода. Именно это и происходит во всех случаях, когда со спиртом взаимодействует достаточно сильный нуклеофил (основание). Ранее это представлялось нам большим неудобством при проведении  $\text{S}_\text{N}2$ -реакций спиртов. Но не торопитесь!

Вторая стадия реакции Мицунобу



Как мы уже видели при изучении превращения спиртов в бромиды при действии  $\text{PBr}_3$ , а также в реакции Виттига (гл. 14, с. 486), кислород и фосфор имеют высокое сродство друг к другу. Поэтому образовавшийся алкоксид-ион немедленно атакует положительно заряженный атом фосфора; при этом образуется второй азот-центрированный анион, как и первый, стабилизированный сложноэфирной группой. Эта стадия представляет собой  $\text{S}_\text{N}2$ -реакцию у атома фосфора.

Третья стадия реакции Мицунобу



Образующийся анион также проявляет свойства основания и отщепляет протон от нуклеофила, который, присутствуя в смеси в протонированной форме  $\text{HNu}$ , терпеливо ждет своей очереди, пока протекают предыдущие стадии. В результате нуклеофил оказывается в активной форме аниона.

Четвертая стадия реакции Мицунобу



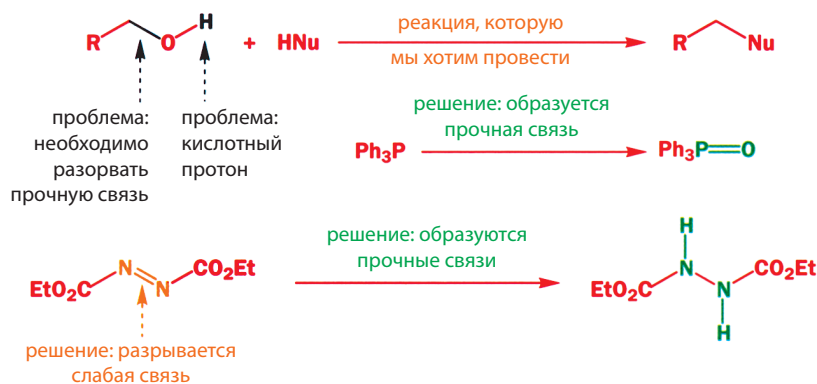
Наконец, анионная форма нуклеофила атакует фосфорное производное спирта по механизму нормальной  $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции у атома углерода с образованием целевого продукта; при этом уходящей группой является трифенилфосфиноксид.

Пятая стадия реакции Мицунобу



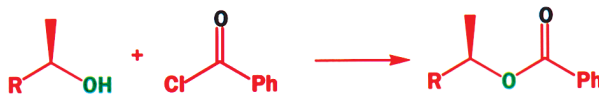
Весь этот сложный процесс протекает как одна операция. Все четыре реагента помещают в одну колбу, а из реакционной смеси выделяют фосфиноксид, восстановленный азодиэфир с двумя связями  $\text{NH}$  вместо исходной двойной связи  $\text{N}=\text{N}$  и продукт  $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции спирта. В ходе этой реакции формально происходит отщепление молекулы воды: от молекулы спирта отщепляется группа  $\text{OH}$ , а от нуклеофила –  $\text{H}$ . В конце реакции эти атомы оказываются составной частью очень стабильных молекул: связи  $\text{P}=\text{O}$  и  $\text{N}-\text{H}$  очень прочные, а связь  $\text{N}=\text{N}$ , напротив, очень слабая. Это компенсирует затраты энергии, необходимые для разрыва прочной связи  $\text{C}-\text{O}$  в молекуле спирта.

Реакция Мицунобу – суммарное описание



Если все это верно, то, следовательно, в ходе основной  $\text{S}_{\text{N}}2$ -стадии реакции должно происходить обращение конфигурации, по аналогии со всеми остальными  $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакциями. Это одно из основных преимуществ реакции Мицунобу. Она служит надежным методом замещения нуклеофилом группы  $\text{OH}$  с обращением конфигурации при реагирующем атоме углерода. Наиболее яркий пример – образование из вторичных спиртов сложных эфиров с обращением конфигурации. Обычно сложные эфиры образуются с сохранением конфигурации, так как связь  $\text{C}-\text{O}$  в ходе их образования не разрывается.

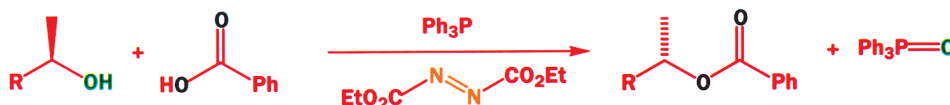
Образование сложного эфира из вторичного спирта с сохранением конфигурации



- Реакция Мицунобу используется для замещения группы OH другой группой с обращением конфигурации реагирующего атома углерода.

В реакции Мицунобу связь C–O молекулы спирта разрывается, потому что спирт в ходе реакции становится электрофилом, а нуклеофилом оказывается производное, проявляющее кислотные свойства. Это означает, что в данной реакции кислота предпочтительнее ацилхлорида. В результате сложный эфир образуется с обращением конфигурации. Обратите ваше внимание на судьбу атомов кислорода.

Образование сложного эфира из вторичного спирта с обращением конфигурации по реакции Мицунобу

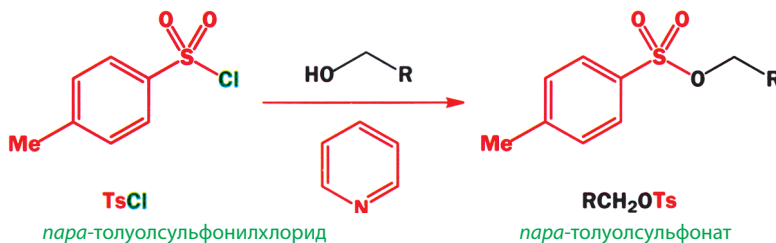


Реакция Мицунобу представляет собой не единственный метод превращения OH в хорошую уходящую группу; очень важен также метод, основанный на использовании производных серы.

### Тозилат ( $\text{TsO}^-$ ) – важная уходящая группа, получаемая из спиртов

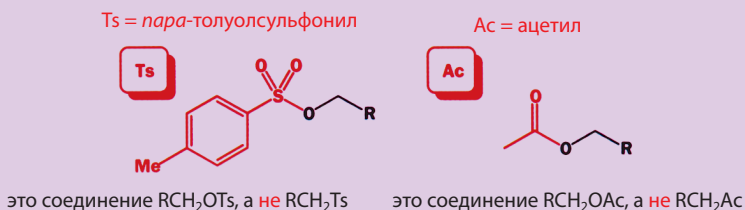
Среди уходящих групп наибольшее значение имеют группы, представляющие собой анионы сульфоновых кислот. Интермедиаты в реакциях спиртов с  $\text{PBr}_3$  нестабильны, зато из первичных и вторичных спиртов обычно легко можно получить стабильные, чаще всего кристаллические *пара*-толуолсульфонаты. Мы уже встречали эти производные на с. 574. Эти выделяемые, но реакционноспособные соединения столь популярны, что они получили собственное тривиальное название («тозилаты»), а для обозначения этой функциональной группы используется специальный символ «органического элемента» Ts.

■ Сульфоновые кислоты являются сильными кислотами ( $\text{p}K_{\text{a}}$  см. в гл. 8), поэтому сульфонаты – хорошие уходящие группы. Другая близкая по свойствам уходящая группа – метансульфонат ( $\text{MsO}^-$ ) – обсуждается в гл. 19 (т. 2), посвященной реакциям элиминирования.



### Будьте внимательны при использовании символов «органических элементов»!

Уходящие группы в этих соединениях – *пара*-толуолсульфонат ( $\text{TsO}^-$ ) и ацетат ( $\text{AcO}^-$ ), а заместители – *пара*-толуолсульфонил (Ts–) и ацетил (Ac–).

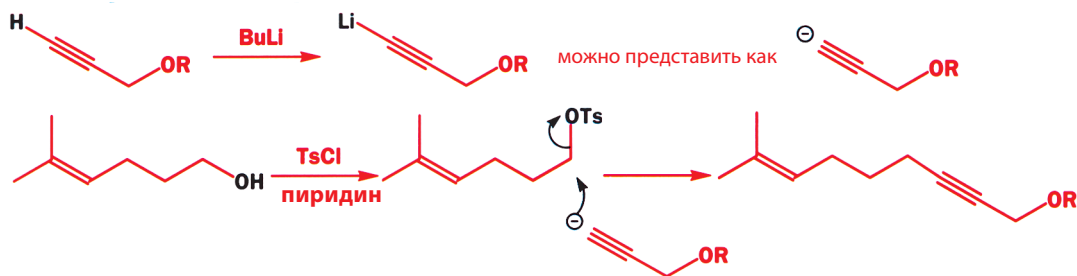




Вы уже встречали тозилую группу при обсуждении последовательности, приводящей к обращению конфигурации в спиртах (с. 574). В этой последовательности ее замещал такой слабый нуклеофил, как ацетат-ион. Отсюда можно предположить, что группа  $\text{TsO}^-$  может быть замещена практически любым нуклеофилом. Ниже приведено несколько примеров, в которых эта группа используется для образования новой связи углерод–углерод. Подробнее такие реакции будут обсуждаться в гл. 21 при изучении поведения енолат-анионов, а здесь приведем в качестве примеров реакции, в которых роль нуклеофила играют анионы с  $sp$ -гибридизованным атомом углерода (цианид-ион и ацетиленид-ион).

Цианид-ион – хороший нуклеофил небольшого размера, он замещает тозилат в первичных субстратах, что ведет к увеличению углеродной цепи на один атом углерода. Поскольку цианидная (нитрильная) группа легко может быть превращена в карбоксильную или сложноэфирную (гл. 14), эта последовательность представляет собой очень важный метод увеличения длины углеродной цепи.

Синтез лейкотриена (он образуется в организме человека и контролирует многие важные природные защитные реакции, в том числе и воспалительные процессы), предложенный Кори, основан на использовании литиевого производного алкина, полученного депротонированием последнего очень сильным основанием бутиллитием. Тозильное производное первичного спирта реагирует с этим ацетиленидом лития по нормальной  $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции: из алкина генерируется карбанион (гл. 8), который и замещает тозилат.

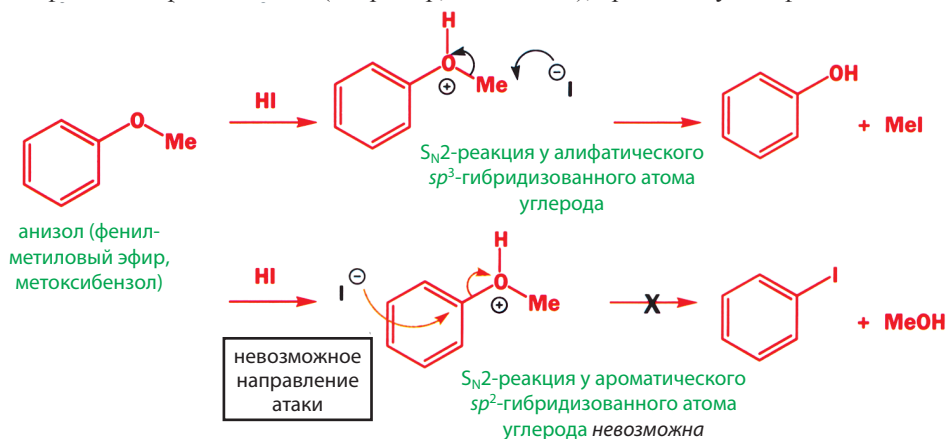


■ Элиас Дж. Кори (родился в 1928 г.) получил докторскую степень в Массачусетском технологическом институте; в настоящее время он работает в Гарвардском университете. При планировании органического синтеза сложных природных молекул он предложил использовать метод ретросинтетического анализа. Кроме того, его группа разработала много очень важных современных синтетических методов и добилась огромных успехов в получении самых разных сложных органических молекул. За свои исследования Э. Кори в 1990 г. получил Нобелевскую премию по химии.

■ Лейкотриены будут подробнее обсуждаться в гл. 51 (т. 3). Это соединения с длинной углеродной цепью, включающие 20 атомов углерода и обычно содержащие три двойных связи  $\text{C}=\text{C}$ , что отражается в их названии.

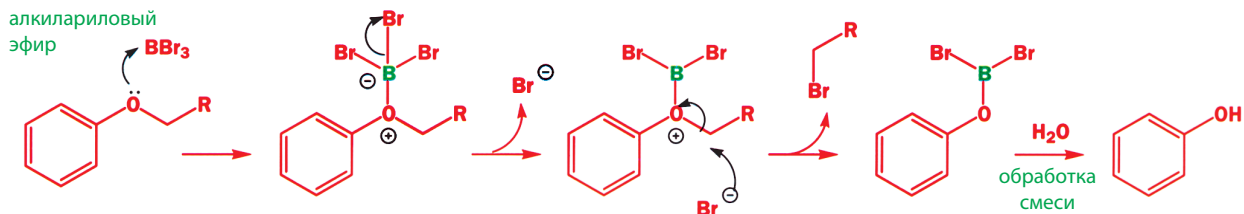
### Простые эфиры как электрофилы

Простые эфиры – стабильные молекулы, которые не реагируют с нуклеофилами. Поэтому  $\text{THF}$  и  $\text{Et}_2\text{O}$  и используются как растворители. Однако их все же можно заставить вступать в реакции, если использовать кислоты с нуклеофильным противоионом (например,  $\text{HBr}$  или  $\text{HI}$ ); при этом нуклеофильная



атака предпочтительно протекает по пространственно более доступному атому углерода. Алкиларилловые эфиры расщепляются исключительно при атаке нуклеофила по алкильному атому углерода. В гл. 23 мы объясним, почему нуклеофил не атакует бензольное кольцо.

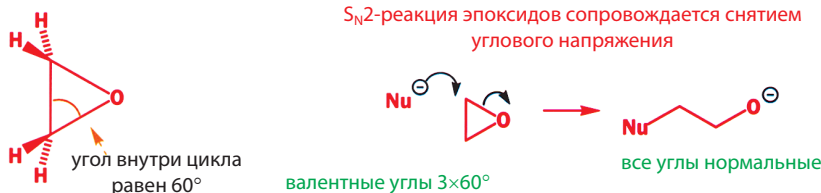
До сих пор для облегчения отщепления атома кислорода мы использовали только протонные кислоты. Аналогично действуют и кислоты Льюиса; хорошим примером может служить расщепление алкиларилловых эфиров при действии  $BBr_3$ . Трехвалентные соединения бора имеют свободную  $p$ -орбиталь, поэтому они высокоэлектрофильны и предпочтительно атакуют именно атом кислорода. Получающийся оксониевый ион может вступать в  $S_N2$ -реакцию с бромид-ионом.



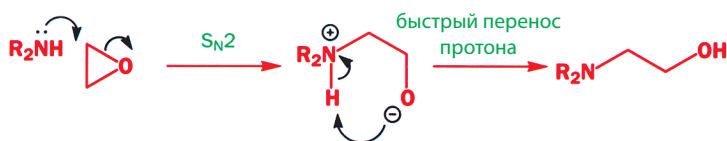
### Эпоксиды

■ Напряжение в циклах впервые обсуждалось в данной книге в гл. 6, на с. 200. Истинной причиной напряжения является плохое перекрывание орбиталей, образующих  $\sigma$ -связи внутри трехчленного цикла. Это уже обсуждалось в гл. 15, где шла речь о необычных значениях химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1H$  эпоксидов и других трехчленных циклов, что также свидетельствует об угловых напряжениях в малых циклах.

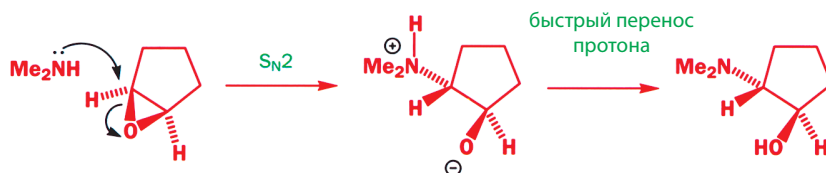
Один из типов простых эфиров вступает в реакции нуклеофильного замещения даже в отсутствие протонных кислот или кислот Льюиса. Уходящей группой при этом, конечно же, будет алкоксид-ион ( $RO^-$ ). Очевидно, чтобы какие-то эфиры (в отличие от всех других простых эфиров) реагировали таким образом, необходимо, чтобы они имели какую-то специфическую особенность. Таким важным отличием является присутствие в молекуле напряженного малого цикла. Так реагируют трехчленные циклические эфиры, которые называют **эпоксидами** (или оксиранами). Более подробно эти соединения рассматриваются в гл. 20. Пространственное напряжение в этих циклах обусловлено в первую очередь тем, что валентные углы в трехчленном цикле равны  $60^\circ$  вместо идеального тетраэдрического угла, равного  $109^\circ$ . Вычитая одно значение из другого, можно определить, что каждый атом углерода характеризуется напряжением в  $49^\circ$ , а пространственное напряжение в молекуле в целом составляет  $\sim 150^\circ$ . Это очень много. В результате молекула стремится к раскрытию цикла, поскольку при этом все атомы углерода приобретут оптимальную для них тетраэдрическую геометрию. Это может быть осуществлено посредством атаки нуклеофила.



Эпоксиды реагируют, например, с аминами с образованием аминок спиртов. До сих пор мы не рассматривали реакции, в которых в качестве нуклеофилов выступают амины, поскольку их реакции с алкилгалогенидами часто сопровождаются переалкилированием (см. следующий раздел), но реакции аминов с эпоксидами дают хорошие результаты.



Если эпоксидный цикл сочленить с другим циклом, то легко видно, что реакция раскрытия цикла по  $S_N2$ -механизму в такой молекуле протекает с обращением конфигурации. Для пятичленного цикла возможно только *цис*-сочленение с эпоксидом, а атака на эпоксид нуклеофила приводит к *транс*-продукту. Так как эпоксидный цикл в исходной молекуле лежал *выше плоскости* пятичленного цикла, атака нуклеофила возможна только из-под плоскости листа бумаги. Обратите внимание на то, что новая связь  $C-N$  направлена *за плоскость* листа бумаги, а атом водорода в месте атаки был направлен *за плоскость* листа бумаги в эпоксиде, а теперь расположен *над плоскостью* листа бумаги в продукте реакции. Иначе говоря, реакция протекает с обращением конфигурации.



Продукт этой реакции используется компанией Upjohn при получении антидепрессанта экланамина. Поскольку исходное соединение существует в виде единственного диастереомера (*цис* (или *син*)-изомер) и поскольку обращение конфигурации происходит только при одном атоме углерода, образующийся продукт должен быть *транс* (или *анти*)-диастереомером. Исходный субстрат ахирален, так как имеет плоскость симметрии. Хотя продукт является *хиральным*, он не может быть оптически активным, так как в реакции не принимают участия оптически активные реагенты (см. гл. 16). Важно, что биологическую активность проявляет именно этот диастереомер молекулы.

### Сложные эфиры

В большинстве случаев нуклеофилы атакуют сложные эфиры как в кислых, так и в щелочных условиях по атому углерода карбонильной группы (гл. 12). Теперь обсудим, что происходит при гидролизе сложных эфиров в кислой среде, по мере того как в них изменяются размеры алкильных групп.

Медленная стадия этой реакции – присоединение воды, поскольку при этом увеличиваются пространственные затруднения у центрального атома углерода. Чем больше становится группа  $R$ , тем **медленнее** протекает реакция. В конце концов происходит удивительное изменение: когда алкильная группа  $R$  становится *третичной*, реакция внезапно становится очень быстрой. Она идет быстрее, чем в соответствующих условиях реагирует метиловый эфир. Очевидно, это вызвано изменением механизма реакции: это уже не обычная реакция гидролиза сложного эфира, а реакция  $S_N1$  по алкильной группе. Это по-прежнему реакция замещения, но теперь – у насыщенного, а не у карбонильного атома углерода. Первая стадия реакции будет та же, но в протонированном сложном эфире появляется хорошая уходящая группа – молекула кислоты, – поэтому интермедиат расщепляется с образованием *трет*-алкильного катиона без участия молекулы воды.

Нормальный механизм гидролиза сложного эфира в кислой среде



$S_N1$ -Механизм гидролиза сложного эфира, образованного третичным спиртом, в кислой среде



### Сложные эфиры трет-бутилового спирта

Если молекула содержит несколько сложноэфирных групп, а вы хотите удалить только одну из них, то для этой цели лучше всего подходит именно трет-бутиловый эфир, который можно гидролизовать в кислой среде в очень мягких условиях. Вследствие столь легкого их гидролиза трет-бутоксильные группы используются как защитные группы; эта особенность их химических свойств будет обсуждаться в гл. 24 (т. 2).

## Нуклеофилы

Итак, природа нуклеофила не влияет на *скорость* реакций  $S_N1$ . Однако она все же оказывает определенное влияние на *результат* реакции. Во-первых, хороший нуклеофил не ускоряет реакцию  $S_N1$ , но от его реакционной способности зависит, какой продукт будет образовываться. В реакциях третичных спиртов с концентрированными HCl или HBr концентрация воды всегда выше, чем концентрация галогенид-иона, однако все же с хорошим выходом образуются трет-алкилгалогениды.

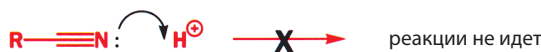
Реакция третичных спиртов с галогеноводородами



Частично это вызвано тем, что галогенид-ион – более сильный нуклеофил, чем вода, поскольку и он, и карбокатион являются заряженными частицами, а частично тем, что вода все же реагирует как нуклеофил, но это ведет только к регенерации исходного спирта, который снова может реагировать с HX.

Более интересен другой случай, когда в реакционной смеси присутствует только очень плохой нуклеофил, который вступает в реакцию лишь потому, что нет другой, более активной частицы. В гл. 8 мы выяснили, что благодаря неподеленной паре электронов на атоме азота, занимающей низкоэнергетическую  $sp$ -орбиталь, нитрилы проявляют слабоосновные свойства. Но их нуклеофильность очень мала.

Нитрилы являются очень слабыми основаниями



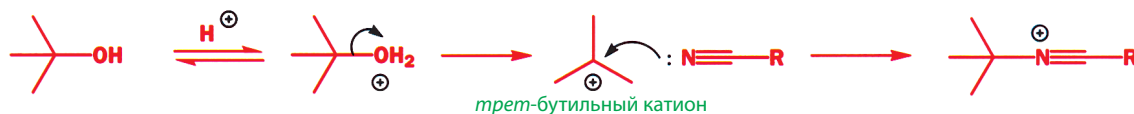
Если мы растворим трет-бутанол в нитриле, взятом в качестве растворителя, и добавим сильную кислоту, то наблюдается реакция. Кислота не

нитрилы

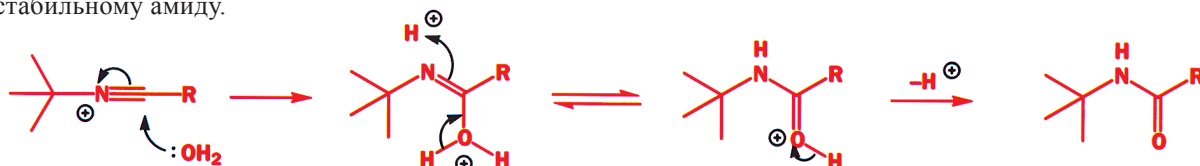


неподеленная пара электронов на  $sp$ -орбитали

протонирует нитрил, но протонирует спирт; при этом, как обычно, образуется *трет*-бутильный катион. Этот катион достаточно реакционноспособен, чтобы реагировать даже с таким слабым нуклеофилом, как нитрил.



Образующийся при этом катион реагирует с молекулой воды, выделившейся на первой стадии реакции, после чего миграция протона приводит к стабильному амиду.



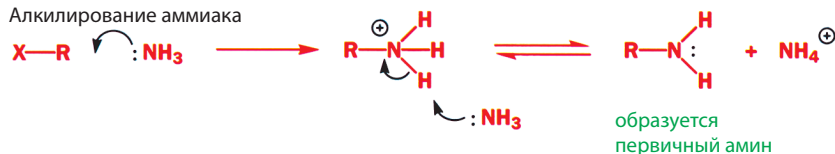
Суммарный процесс называют **реакцией Риттера**; это один из немногих надежных способов образования связи между азотом и третичным атомом углерода.

## Нуклеофилы в $S_N2$ -реакциях

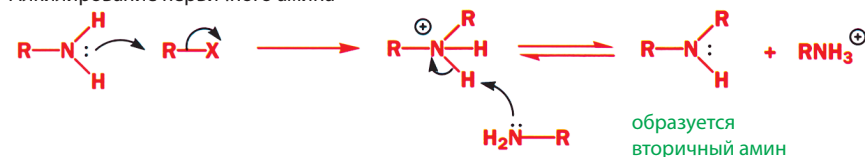
### Азотсодержащие нуклеофилы

Реакции между аммиаком и алкилгалогенидами редко приводят к образованию единственного продукта. Проблема заключается в том, что нуклеофильность первоначально образующегося первичного амина как минимум не ниже, чем нуклеофильность исходной молекулы аммиака, поэтому он может в свою очередь реагировать с алкилгалогенидом, что ведет к образованию сложной смеси продуктов.

Алкилирование аммиака

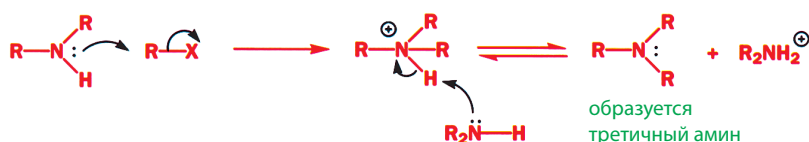


Алкилирование первичного амина

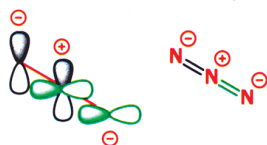


Но это еще не все! Алкилирование может продолжаться и далее, в результате чего в реакционной смеси образуются третичные амины. Реакция заканчивается только с образованием тетраалкиламмониевой соли ( $R_4N^+$ ). При применении большого избытка алкилгалогенида  $RI$  продуктом реакции будет именно эта соль, поэтому для синтеза первичных, вторичных и третичных аминов используют другие методы, позволяющие контролировать результат реакции.

Алкилирование вторичного амина



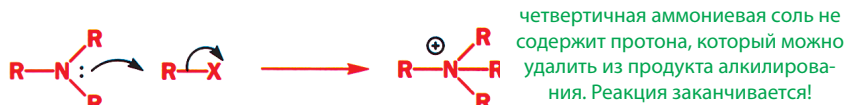
## Алкилирование третичного амина

структура азид-иона  $N_3^-$ 

Сравните структуру азид-иона со структурами кетена (с. 506) и аллена (с. 218).

► **Внимание: азиды!**

При нагревании, а иногда и просто при резком ударе азиды разлагаются с выделением азота. Иначе говоря, эти соединения потенциально взрывчатые. Особенно это касается неорганических (т.е. ионных) азидов и малых ковалентных органических азидов.



Одним из способов решения проблемы получения первичных аминов является использование вместо аммиака азид-иона ( $N_3^-$ ). Это линейная трехатомная частица, которая может реагировать практически со всеми электрофилами любым терминальным атомом азота. Она используется обычно в виде водорастворимой натриевой соли  $NaN_3$ .

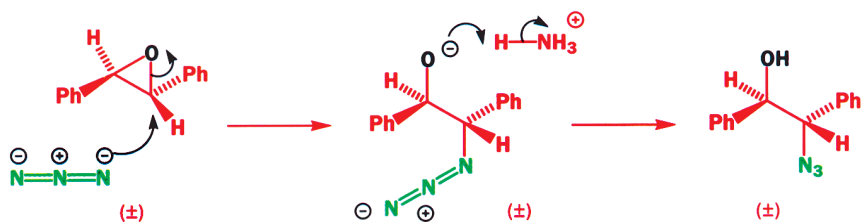
Азид-ион может реагировать только с одной молекулой алкилгалогенида, поскольку образующийся в результате реакции алкилазид уже не проявляет нуклеофильных свойств.



Полученный алкилазид можно разными методами восстановить до первичного амина, например с помощью каталитического гидрирования (гл. 24, т. 2) или при действии  $LiAlH_4$  (гл. 12). Этот метод аналогичен восстановительному аминированию, которое обсуждалось в гл. 14.

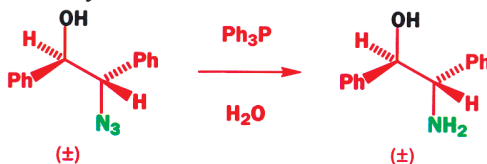


Азид-ион также хорошо реагирует с эпоксидами; ниже приведен пример, показывающий стереохимию раскрытия эпоксида.



Исходный эпоксид существует как единственный диастереомер (*транс*), но используется в виде рацемической смеси энантиомеров, что обозначается символом  $(\pm)$  (см. гл. 16). Азид-ион атакует этот эпоксид по любому атому углерода трехчленного цикла (поскольку они совершенно идентичны), что приводит к образованию гидроксиазида. Эту реакцию проводят в смеси воды и органического растворителя, используя в качестве буфера хлорид аммония, который является источником протона для протонирования интермедиата.

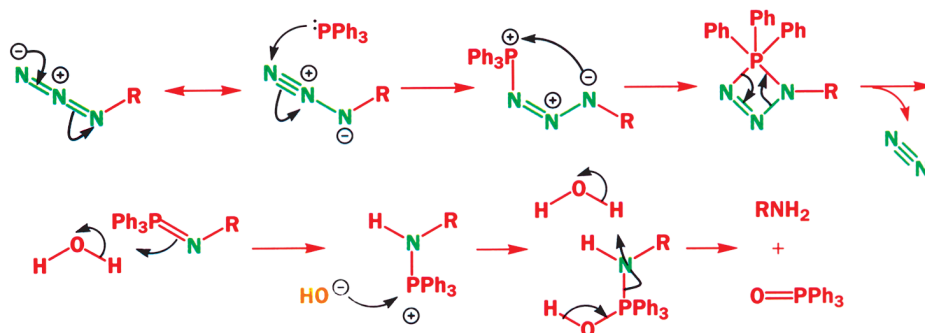
После завершения реакции для восстановления азида в амин добавляют трифенилфосфин и воду. Этот процесс похож на реакцию Мицунобу, уже обсуждавшуюся в этой главе.



Ниже приведен вероятный механизм этого восстановления. Обратите внимание на его сходство с механизмом реакции Виттига (с. 486). Достоверно установлено, что в ходе реакции отщепляется молекула азота, а молекула воды «расщепляется» и распределяется между двумя реагентами. Атом



фосфора связывается с кислородом, а атом азота получает два атома водорода. Именно эти связи ( $P=O$  и  $N-H$ , а не  $N-O$  и  $P-H$ ) являются наиболее прочными<sup>1)</sup>.

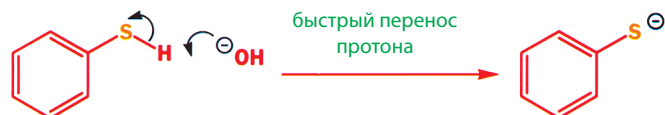


### Серосодержащие нуклеофилы более активны в $S_N2$ -реакциях, чем кислородсодержащие нуклеофилы

Тиолат-ионы – превосходные нуклеофилы в реакциях с алкилгалогенидами, протекающих по механизму  $S_N2$ . Достаточно смешать тиол, гидроксид натрия и алкилгалогенид, чтобы с высоким выходом получить соответствующий сульфид.

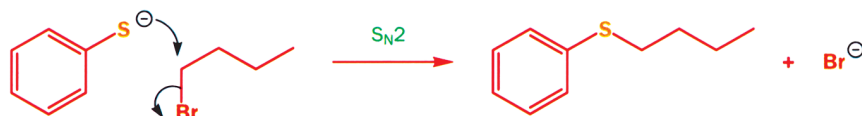


В этой реакции конкуренция между гидроксид-ионом и тиолом отсутствует, поскольку тиолы имеют более высокую кислотность, чем вода (величина  $pK_a$  RSH обычно равна  $\sim 9-10$ , для PhSH  $pK_a = 6,4$ , для  $H_2O$   $pK_a = 15,7$ , см. гл. 8), поэтому протон быстро переносится от атома серы к кислороду<sup>2)</sup>.

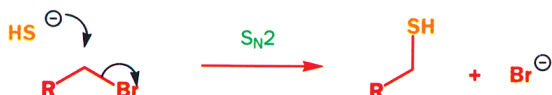


Образовавшийся тиолат-ион реагирует как нуклеофил с алкилгалогенидом по  $S_N2$ -механизму.

$S_N2$ -Реакция, в которой тиолат-ион действует как нуклеофил



Но как можно получить сам тиол? Очевидный путь получения алифатических тиолов заключается в проведении  $S_N2$ -реакции между алкилгалогенидом и NaSH.



<sup>1)</sup> Этот метод восстановления азидов в амины часто называют восстановлением по Штаудингеру. – Прим. перев.

<sup>2)</sup> Даже если тиолы и кислородсодержащие нуклеофилы имеют равную основность, тиолы реагируют с алкилгалогенидами примерно в 100 раз быстрее. – Прим. перев.

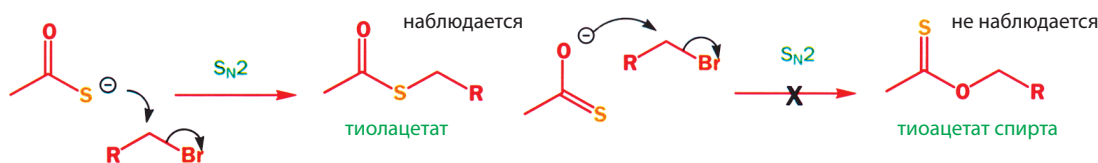


Иначе говоря,  $RS^-$  проявляют более сильные нуклеофильные свойства в реакциях замещения у насыщенного атома углерода, чем  $RO^-$ , даже несмотря на то, что  $RO^-$  более основны, чем  $RS^-$  (табл. 17.15).

**Таблица 17.15. Относительные скорости (скорость реакции с водой принята за 1) реакций с MeBr в EtOH**

Нуклеофил X	$pK_a$ (HX)	Относительная скорость
$PhS^-$	6,4	$5,0 \cdot 10^7$
$PhO^-$	10,0	$2,0 \cdot 10^3$

Заметьте, что тиацетат в принципе может реагировать с алкилгалогенидом и по атому серы, и по атому кислорода:



Ясно, что атом серы – более сильный нуклеофил по отношению к насыщенному атому углерода, чем атом кислорода. Но почему? Бимолекулярные реакции в основном контролируются двумя факторами: электростатическим притяжением (простое притяжение зарядов противоположного знака) и взаимодействием между ВЗМО нуклеофила и НСМО электрофила.

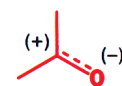
Реакции нуклеофилов с протонами и с карбонильными соединениями в основном определяются зарядовым (электростатическим) контролем, а также (но в меньшей степени) – взаимодействиями ВЗМО с НСМО. Конечно, протон имеет положительный заряд. Карбонильная группа также характеризуется значительным положительным зарядом на атоме углерода вследствие неравного распределения электронной плотности  $\pi$ -связи  $C=O$  (гл. 4).

Связь между насыщенным атомом углерода и уходящей группой, например атомом брома, также полярна, но ее полярность много меньше и ведет лишь к незначительному разделению зарядов, что обычно изображается символом  $\delta^+$ . Молекулы алкилиодидов, одни из наиболее эффективных электрофилов в  $S_N2$ -реакциях, практически не имеют дипольного момента, поскольку электроотрицательности углерода (2,55) и иода (2,66) почти равны. Электростатическое притяжение не имеет большого значения в  $S_N2$ -реакциях этих субстратов.

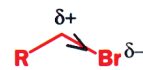
Так в чем же дело? Здесь важно только взаимодействие ВЗМО–НСМО. При атаке нуклеофила на карбонильную группу нуклеофил атакует низкоэнергетическую  $\pi^*$ -орбиталь. При атаке на насыщенный атом углерода нуклеофил передает свои электроны на  $\sigma^*$ -орбиталь связи  $C-X$ , как это уже обсуждалось в гл. 10.

Неподеленная пара электронов атома серы ( $3sp^3$ ), имеющая более высокую энергию, сильнее взаимодействует с высоко лежащей по энергии  $\sigma^*$ -орбиталью связи  $C-X$ , чем неподеленная пара электронов атома кислорода ( $2sp^3$ ), имеющая более низкую энергию. В этом случае энергии взаимодействующих орбиталей ближе друг к другу (рис. 17.7). Обратите внимание, что электроны обоих элементов примерно в одинаковой степени взаимодействуют с имеющей более низкую энергию  $\pi^*$ -орбиталью. Отсюда можно сделать вывод, что нуклеофилы, в которых реакционным центром является атом элемента из периода, расположенного ниже в периодической системе,

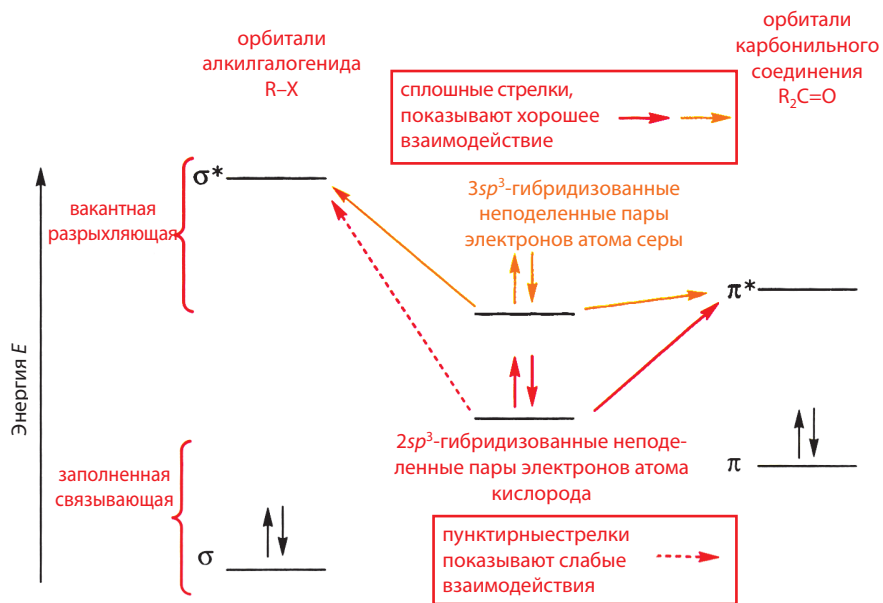
Мы уже обсуждали этот вопрос в гл. 10, когда рассматривали реакции нуклеофилов с сопряженной системой  $C=C=O$ . Атака по группе  $C=O$  в такой системе обычно контролируется электростатическими взаимодействиями (зарядовый контроль), а атака нуклеофила по группе  $C=C$  – орбитальными взаимодействиями (ВЗМО–НСМО); эту ситуацию мы называли орбитальным контролем.



значительная поляризация группы  $C=O$

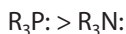
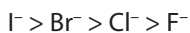


очень малая поляризация связи  $C-Br$



**Рис. 17.7. Типичное расположение уровней энергии МО.**

более эффективны в  $S_N2$ -реакциях, чем нуклеофилы с атомом элемента из числа первых периодов. Обычно реакционная способность нуклеофила по отношению к субстратам, в которых замещение протекает у насыщенного атома углерода, изменяется в следующем порядке:



### Нуклеофилы в реакциях замещения

Некоторые скорости реакций (относительно скорости реакции с водой, принятой за 1) различных нуклеофилов с метилбромидом в этаноле приведены в табл. 17.16.

**Таблица 17.16. Относительные скорости (по сравнению со скоростью реакции с водой, принятой за 1) реакций нуклеофилов с MeBr в EtOH**

Нуклеофил	$\text{F}^-$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_3\text{N}$	$\text{Br}^-$	$\text{PhO}^-$	$\text{EtO}^-$	$\text{I}^-$	$\text{PhS}^-$
Относительная скорость	0,0	1,0	1400	5000	$2,0 \cdot 10^3$	$6 \cdot 10^4$	$1,2 \cdot 10^5$	$5,0 \cdot 10^7$

Эта последовательность уже встречалась нам в гл. 10. Поэтому было бы полезно вспомнить термины, которые мы тогда использовали. Нуклеофилы, эффективно реагирующие с насыщенным атомом углерода, например  $\text{R}_3\text{P}$  и  $\text{RS}^-$ , называют **мягкими** нуклеофилами, а более основные нуклеофилы, эффективно реагирующие с карбонильным атомом углерода, – **жесткими** нуклеофилами. Это полезные и запоминающиеся определения, поскольку мягкие нуклеофилы являются достаточно большими частицами с диффузными электронами, имеющими высокую энергию, а жесткие нуклеофилы имеют небольшой размер, прочно удерживают свои электроны и характеризуются высокой плотностью заряда. Когда мы говорим «жесткий» (нуклеофил или электрофил), мы имеем в виду частицы, реакции которых определяются

в основном зарядовыми (электростатическими) взаимодействиями, а когда мы говорим «мягкий» (нуклеофил или электрофил), мы имеем в виду частицы, реакции которых определяются в основном орбитальными (ВЗМО–НСМО) взаимодействиями.

- Суммируем характеристики нуклеофилов этих двух типов.

#### Жесткие нуклеофилы X

маленькие  
заряженные  
основные (HX – слабая кислота)

низкоэнергетическая ВЗМО  
склонны атаковать группу C=O

примеры:  $\text{RO}^-$ ,  $\text{NH}_2^-$ ,  $\text{MeLi}$

#### Мягкие нуклеофилы Y

большие  
нейтральные  
слабоосновные (HY – сильная кислота)

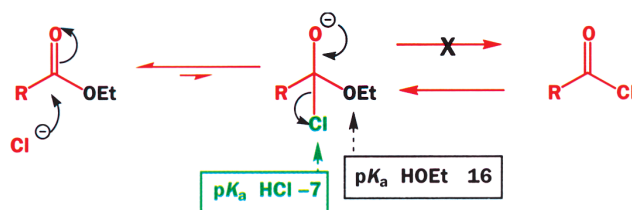
высокоэнергетическая ВЗМО  
склонны атаковать насыщенный атом C

примеры:  $\text{RS}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{R}_3\text{P}$

► Напомним, что в реакциях, контролируемых электростатическими взаимодействиями, электроны все равно должны переходить с ВЗМО на НСМО, однако в реакциях, контролируемых орбитальными взаимодействиями, электростатический вклад не является необходимым.

## Сравнение нуклеофилов и уходящих групп

В реакциях нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода имеется четкая корреляция: хороший нуклеофил будет плохой уходящей группой, и наоборот, поскольку в этой реакции образуется интермедиат, от которого отщепляется наиболее хорошая уходящая группа. Если это нуклеофил, то протекает обратная реакция и мы получаем непрореагировавший субстрат.



Хлорид-ион всегда оказывается лучшей уходящей группой при отщеплении от тетраэдрического интермедиата, когда последний образуется, поэтому попытка получить ацилхлорид реакцией, например, сложного эфира с  $\text{NaCl}$  изначально обречена на провал. Хлорид-ион – хорошая уходящая группа в реакциях карбонильных соединений и плохой нуклеофил относительно  $\text{C}=\text{O}$ , в то время как  $\text{EtO}^-$  – плохая уходящая группа в этих реакциях и хороший нуклеофил при взаимодействии с карбонильным атомом углерода.

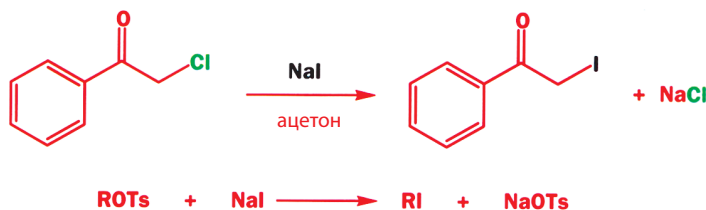
Отличие  $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакций заключается в том, что они протекают без образования интермедиата. Следовательно, любой фактор, понижающий энергию переходного состояния, ускоряет как прямую, так и обратную реакцию. Поэтому нам необходимо рассмотреть, как различные факторы влияют на скорость и направление реакции.

Иодид-ион должен быть одним из лучших нуклеофилов в реакциях нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода, поскольку он расположен в 5 периоде периодической системы и поскольку его неподеленная пара электронов имеет весьма высокую энергию. И это действительно так, несмотря на очень низкую основность иодид-иона (табл. 17.17). Иодид-ион быстро реагирует с различными алкильными производными; алкилиодиды образуются в результате реакции замещения иодид-ионом хлорида или тозилата в соответствующих субстратах.

**Таблица. 17.17. Относительные скорости (скорость для воды принята за 1) в реакциях с MeBr в EtOH**

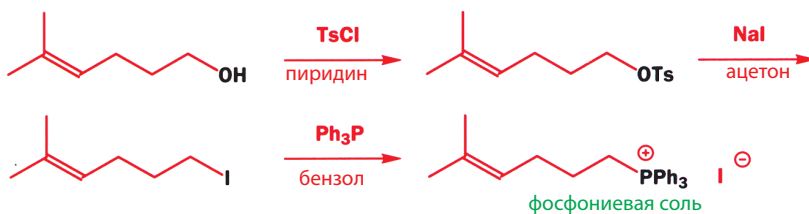
Нуклеофил X	$pK_a$ (HX)	Относительная скорость
$I^-$	-10	$1,2 \cdot 10^5$
$Br^-$	-9	$5,0 \cdot 10^3$
$Cl^-$	-7	$1,1 \cdot 10^3$
$F^-$	+3	0

▶ Первая из этих двух реакций легче протекает при осаждении NaCl из ацетона, в результате чего равновесие реакции сдвигается вправо.

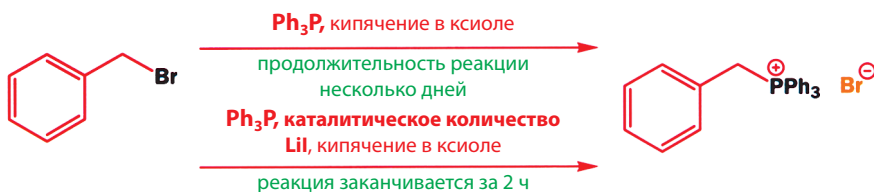


Но зачем получать алкилиодиды? Они нужны для проведения реакций с другими нуклеофилами, в которых иодид-ион снова отщепляется, будучи хорошей уходящей группой. Иодид – не только один из самых сильных нуклеофилов в реакциях замещения у насыщенного атома углерода, но и одна из лучших уходящих групп (см. с. 584). При этом выходы целевого продукта часто оказываются выше при использовании двухстадийного синтеза через получение алкилиодида, чем при проведении прямой реакции между конечным нуклеофилом и алкилхлоридом или алкилтозилатом.

В качестве примера приведем получение фосфониевой соли, осуществленное Кори в синтезе терпенов (гл. 51, т. 3). Ненасыщенный первичный спирт первоначально был превращен в тозилат, затем из тозилата синтезировали иодид, а из иодида была получена фосфониевая соль.



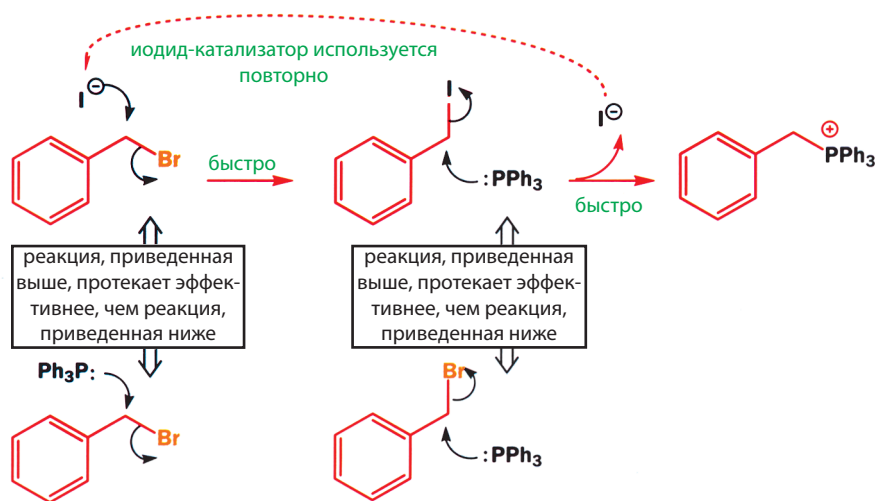
Недостаток иода заключается в его высокой стоимости. Один из способов решения этой проблемы – использование не стехиометрических, а каталитических количеств иодид-иона. В приведенной ниже реакции фосфониевая соль медленно образуется из бензилбромид, но добавление малого количества LiI значительно ускоряет эту реакцию.



Сначала иодид вступает в реакцию как нуклеофил, так как он проявляет более сильные нуклеофильные свойства, чем  $Ph_3P$ , а затем – как уходящая

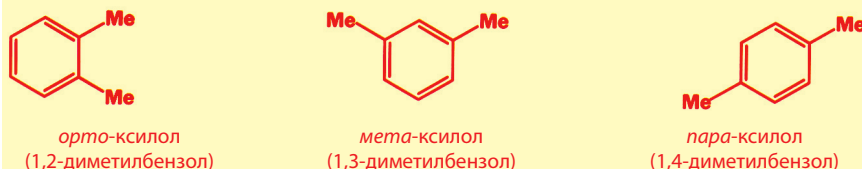


группа, поскольку алкилиодиды более реакционноспособны, чем алкилбромиды. Каждый иодид-ион вступает в реакцию много раз, такой эффект называют **нуклеофильным катализом**.



### Ксилолы

Использование в качестве растворителя ксилола заслуживает дополнительного обсуждения. Ксилол – это тривиальное название диметилбензола; эта молекула имеет три изомера. Смесь изомеров ксилолов – весьма дешевый продукт, выделяемый из нефти и часто используемый как высококипящий растворитель (температура кипения  $\sim 140^\circ\text{C}$ ) для проведения реакций при высокой температуре. В данном случае исходные реагенты растворимы в ксилоле в отличие от образующейся соли, которая осаждается в ходе реакции, что облегчает ее выделение.



## Взгляд вперед: реакции элиминирования и перегруппировки

Простое нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода – это фундаментальная реакция, повсеместно применяющаяся в органической химии. Она широко используется и в промышленности для многотоннажных синтезов химикатов, и в фармацевтических лабораториях при получении лекарственных препаратов. Ее значимость и широкая применимость требуют особенно тщательного изучения этого процесса.

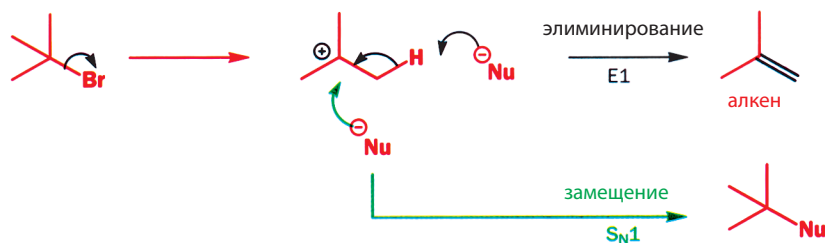
Но существует и другая сторона медали. Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода были среди самых первых реакций, механизмы которых тщательно изучались Ингольдом в 1930-х гг. С тех пор эти реакции изучались, вероятно, более, чем любая другая реакция. Мы начали знакомство с механизмами органических реакций с изучения  $\text{S}_\text{N}1$ -и  $\text{S}_\text{N}2$ -реакций, и вам необходимо хорошо понимать эти основные механизмы. Однако при тщательном изучении реакций нуклеофильного замещения иногда встречаются факты, детальное изучение которых может сделать полную картину менее ясной, поэтому мы не будем обсуждать их в данной главе.

Некоторые из этих фактов мы обсудим в последующих главах. Так, карбокатионы, о которых шла речь в этой главе, – очень реакционноспособные частицы. Одно из наиболее ярких доказательств их образования заключается в том, что кроме реакций простого присоединения к нуклеофилам мы можем наблюдать и другие их реакции, например перегруппировку углеродного скелета катиона.

Реакция перегруппировки



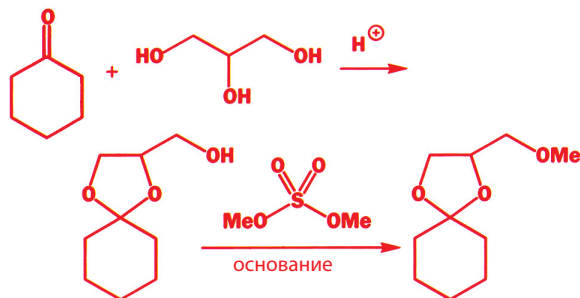
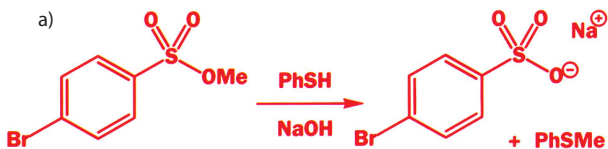
В последующих главах, и особенно в гл. 37, вы познакомитесь с различными перегруппировками. Другая важная реакция катионов, которая может протекать вместо ожидаемых процессов  $S_N1$  или  $S_N2$ , – реакция элиминирования, приводящая к образованию алкена. В этой реакции нуклеофил не присоединяется к молекуле, а действует как основание и отщепляет  $HX$ .

Реакция элиминирования ( $E1$ )

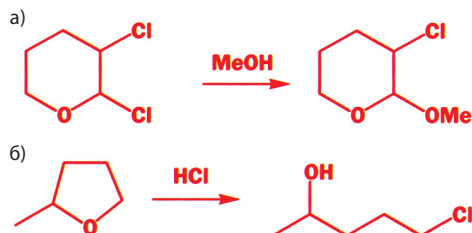
Обсуждению реакций элиминирования посвящена гл. 19 (т. 2), но прежде в гл. 18 (т. 2) вы познакомитесь еще с некоторыми аспектами стереохимии.

## Задачи

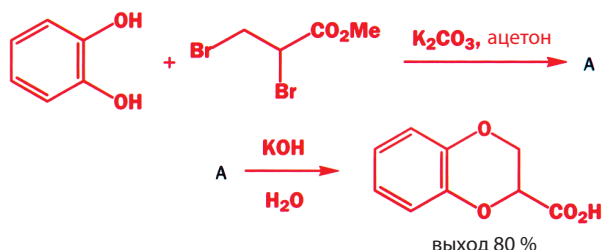
- Предложите механизмы следующих реакций и прокомментируйте, почему вы выбрали механизм  $S_N1$  или  $S_N2$ .
- Напишите механизмы следующих реакций. Почему для проведения первой реакции выбрана кислотная среда, а для проведения второй – щелочная?



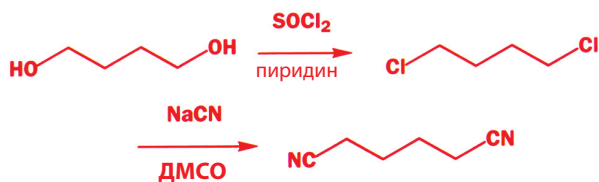
3. Напишите механизмы приведенных ниже реакций и объясните, почему образуются именно эти продукты.



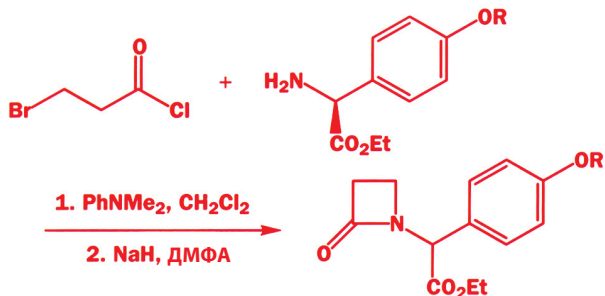
4. Ниже представлена первая стадия получения доксазона (торговое название кардура) – лекарства для снижения давления, производимого фирмой Pfizer. Напишите механизмы этих реакций и прокомментируйте выбор оснований для их проведения.



5. Предложите механизмы приведенных ниже реакций, объясните выбор реагентов и растворителей. Каким образом конечный продукт можно превратить в диэтиловый эфир гександиовой кислоты [диэтиладипат  $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Et}$ ]?



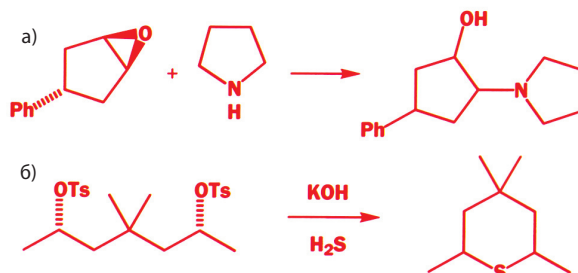
6. Напишите механизмы приведенных ниже реакций и укажите стереохимию образующегося продукта.



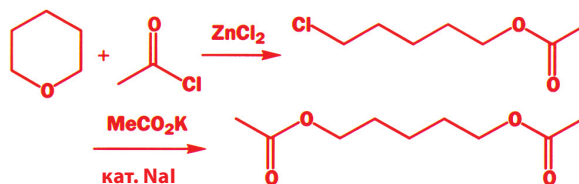
7. Предложите механизм приведенной ниже реакции. Мы думаем, что стоит начать с изображения структурных формул реагентов и продуктов реакции.



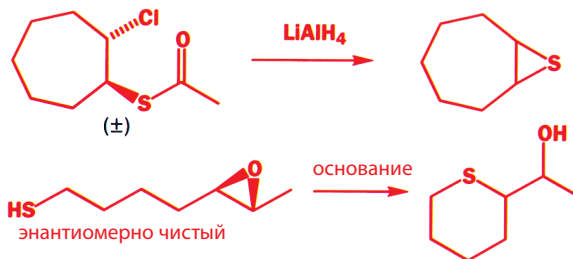
8. Предскажите стереохимию приведенных ниже продуктов реакций. Будут ли они образовываться в виде единственного диастереомера? энантиомерно чистыми? рацемическими? какими-либо еще?



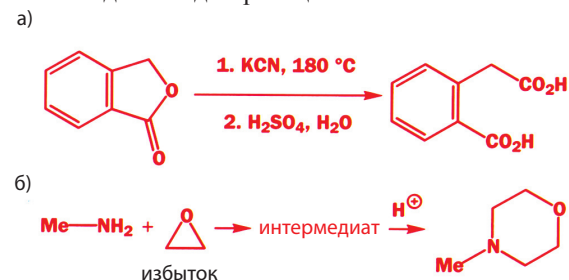
9. Каков механизм приведенных ниже реакций? Какую роль играет  $\text{ZnCl}_2$  на первой стадии, а какую –  $\text{NaI}$  на второй?



10. Опишите стереохимию продуктов следующих реакций:



11. Идентифицируйте интермедиаты, образующиеся в приведенных ниже синтезах, и предложите механизм для каждой реакции.



12. Укажите причины, по которым эти реакции протекают по механизму  $S_N1$  или  $S_N2$ .

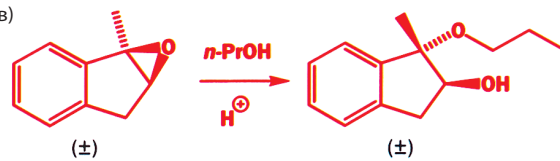
а)



б)



в)



г)



<b>Предисловие редактора перевода</b>	5	Атомные орбитали	120
<b>Предисловие</b>	7	Молекулярные орбитали гомоядерных двухатомных молекул	132
<b>1. Что такое органическая химия?</b>	9	Гетероядерные двухатомные молекулы	139
Органическая химия и человек	9	Гибридизация атомных орбиталей	146
Органические соединения	10	Заключение	153
Органическая химия и промышленность	16	Задачи	154
Органическая химия и промышленность	22	<b>5. Реакции органических соединений</b>	155
<b>Органическая химия и эта книга</b>	25	Химические реакции	155
Взаимосвязь между главами	27	Химики-органики используют изогнутые стрелки для представления механизмов реакций	169
Выделенный текст и заметки на полях	27	Нарисуйте сами схемы механизмов, используя изогнутые стрелки	176
Задачи в конце главы	28	Задачи	185
Цвет	29	<b>6. Реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе</b>	187
<b>2. Структуры органических соединений</b>	31	Молекулярные орбитали объясняют реакционную способность карбонильной группы	187
Углеродный скелет и функциональные группы	31	Циангидрины – продукты реакции, образующиеся при атаке цианид-иона на альдегиды и кетоны	190
Изображение молекул	34	Угол атаки нуклеофила на альдегиды и кетоны	192
Углеродный скелет	39	Нуклеофильная атака альдегидов и кетонов «гидрид-ионом»	193
Функциональные группы	46	Присоединение металлоорганических реагентов к альдегидам и кетонам	196
Атомы углерода, несущие функциональные группы, можно классифицировать по уровню окисления	53	Присоединение воды к альдегидам и кетонам	197
Как образуются названия соединений	54	Полуацетали из реакций спиртов с альдегидами и кетонами	200
Систематическая номенклатура	56	Кислотный и основной катализ образования полуацеталей и 1,1-диолов.	202
Как же химики называют соединения?	59	Продукты присоединения бисульфит-аниона	204
Как нужно называть соединения?	64	Задачи	207
Задачи	67	<b>7. Делокализация и сопряжение</b>	209
<b>3. Определение структуры органических соединений</b>	68	Введение	209
Введение	68	Структура этилена (этена, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ )	210
Масс-спектрометрия	72	Молекулы, содержащие две и более двойных связей $\text{C}=\text{C}$	213
Ядерный магнитный резонанс	81	Сопряжение	217
Инфракрасные спектры	92	Аллильная система	219
Возможности совместного использования масс-спектров, спектров ЯМР и ИК-спектров для быстрой идентификации органических соединений	103	Другие системы аллильного типа	227
Заглянем в главы 11 и 14	109		
Задачи	110		
<b>4. Строение молекул</b>	112		
Введение	113		
Строение атома	114		
Самое главное о квантовых числах	119		

Сопряжение двух $\pi$ -связей	232	Различия между углеродным и протонным ЯМР	340
Спектры в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области	236	Интегрирование в ЯМР $^1\text{H}$ указывает число атомов водорода, дающих каждый сигнал	342
Ароматичность	240	Характеристические области химических сдвигов в спектрах ЯМР $^1\text{H}$	343
Задачи	253	Спектры ЯМР $^1\text{H}$ насыщенных соединений	344
<b>8. Кислотность, основность и <math>pK_a</math></b>	255	Области сигналов непредельных и ароматических соединений	351
Введение	256	Химические сдвиги альдегидных групп: ненасыщенный углерод, связанный с кислородом	357
Кислотность	257	Спин-спиновое взаимодействие в спектрах ЯМР $^1\text{H}$	362
Определение $pK_a$	261	Заключение	382
Основность	280	Задачи	383
Нейтральные азотистые основания	282	<b>12. Реакции нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода</b>	388
Нейтральные кислородсодержащие основания	289	Продукт реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе не всегда является стабильным соединением	388
Пример использования $pK_a$ – разработка лекарственного препарата циметидина	290	Производные карбоновых кислот	390
Задачи	294	Не все производные карбоновых кислот проявляют одинаковую реакционную способность	399
<b>9. Использование металлоорганических соединений для образования связей C–C</b>	296	Получение других соединений в реакциях нуклеофильного замещения производных кислот	412
Введение	296	Превращение сложных эфиров в кетоны: проблемы	412
Металлоорганические соединения содержат связь металл–углерод	297	Превращение сложных эфиров в кетоны: решение проблемы	414
Получение металлоорганических соединений	299	Подводим итоги	417
Использование металлоорганических соединений для синтеза органических молекул	308	Выводы	417
Более тщательное изучение некоторых механизмов реакций	314	Задачи	418
Задачи	316	<b>13. Скорость реакции, положение равновесия, механизмы реакций: основные положения</b>	420
<b>10. Сопряженное присоединение</b>	319	Как много и как быстро?	420
Сопряжение изменяет реакционную способность карбонильной группы	319	Как константа равновесия изменяется с изменением относительных энергий реагентов и продуктов	423
Двойные связи C=C, сопряженные с карбонильной группой, поляризованы	322	Как сдвинуть равновесие в сторону продуктов реакции	427
Поляризация детектируется спектроскопически	323	Равновесие между сложными эфирами и амидами	429
Молекулярные орбитали контролируют направление реакций сопряженного присоединения	323	Энтропия влияет на константу равновесия	430
Аммиак и амины вступают в реакции сопряженного присоединения	324	Реакции проводят при нагревании для их ускорения	435
Сопряженное присоединение спиртов катализируется кислотой или основанием	327	Кинетика	439
Сопряженное присоединение или прямая атака по карбонильной группе?	328	Катализ в реакциях замещения у карбонильного атома углерода	446
Соли меди(I) кардинально меняют поведение металлоорганических реагентов	335		
Заключение	337		
Задачи	338		
<b>11. Протонный магнитный резонанс</b>	340		



Реакции гидролиза амидов могут быть тримолекулярными	448	Простой способ оценки частот валентных колебаний C=O в ИК-спектрах	500
<i>цис-транс</i> -Изомеризация алкенов	450	Гетероядерные константы спин-спинового взаимодействия могут быть очень велики	501
Кинетические и термодинамические продукты реакции	452	Определение структуры продуктов реакции спектроскопическими методами	505
Низкие температуры препятствуют протеканию нежелательных побочных процессов	456	Таблицы	510
Растворители	457	Задачи	515
Основные результаты изучения механизмов реакций, рассмотренных в главах 6–12	461	<b>16. Стереохимия</b>	518
Задачи	462	Некоторые соединения могут существовать в виде пары зеркальных изомеров	518
<b>14. Реакции нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода, протекающие с отщеплением карбонильного атома кислорода</b>	465	Вращение плоскополяризованного света называют оптической активностью	527
Введение	465	Диастереомеры – стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами	530
Альдегиды реагируют со спиртами с образованием полуацеталей	467	Изучение стереохимии соединения	539
Ацетали образуются из альдегидов или кетонов и спиртов в присутствии кислот	469	Разделение энантиомеров называют расщеплением	543
Амины реагируют с карбонильными соединениями	476	Задачи	550
Амины из иминов: восстановительное аминирование	483	<b>17. Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода</b>	552
Превращение связи C=O в связь C=C: общее представление о реакции Виттига	486	Реакции нуклеофильного замещения	552
Выводы	488	Структура и стабильность карбокатионов	555
Задачи	489	S <sub>N</sub> 1- и S <sub>N</sub> 2-Механизмы реакций нуклеофильного замещения	558
<b>15. Обзор спектроскопических методов</b>	491	Факторы, определяющие, по какому механизму (S <sub>N</sub> 1 или S <sub>N</sub> 2) будет реагировать данное органическое соединение	563
Три задачи данной главы	491	S <sub>N</sub> 2-Реакции	571
Помогает ли спектроскопия пониманию химии карбонильных соединений?	492	Уходящая группа.	583
Лучший метод распознавания производных кислот – ИК-спектроскопия	495	Нуклеофилы	592
Малые циклы: высокое внутрициклическое напряжение и более высокий <i>s</i> -характер орбиталей экзоциклических связей	497	Нуклеофилы в S <sub>N</sub> 2-реакциях	593
		Сравнение нуклеофилов и уходящих групп	599
		Взгляд вперед: реакции элиминирования и перегруппировки	601
		Задачи	602

